

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Александра Ильгизировича Давыдова о научно-практической значимости диссертационной работы Щербаковой Лии Ниязовны на тему «Наружный генитальный эндометриоз и репродуктивный потенциал», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность темы выбранного исследования

Выбранная автором проблема наружного генитального эндометриоза заслуживает особого внимания тем, что пик заболеваемости эндометриозом приходится на репродуктивный возраст женщины и приводит к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

В отечественной литературе нередко первое место в структуре этиологии бесплодия отводится трубно-перитонеальному фактору, хотя в последнее десятилетие возрастает внимание акушеров-гинекологов к проблеме наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия остается не изученным до настоящего времени. Ограничением многих работ является отсутствие связи между фундаментальными исследованиями, направленными

на изучение молекулярных механизмов развития бесплодия и клиническими данными. Недостаточная изученность патогенеза бесплодия при наружном генитальном эндометриозе определяет и разноречивость литературных данных относительно тактики ведения пациенток с бесплодием. Отсутствие достоверных диагностических критериев малых форм наружного генитального эндометриоза влечет за собой проблему определения показаний к лапароскопии у пациенток с бесплодием. Также является неоднозначным и выбор послеоперационного ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием: ожидание беременности в естественном цикле, назначение адъювантной гормональной терапии, направление пациентки на вспомогательные репродуктивные технологии.

Ценность представленного диссертационного исследования заключается в том, что выбор тактики ведения пациенток основывается на изучении патогенеза наружного генитального эндометриоза. Автором патогенез эндометриоза рассматривается с позиций нарушений в соотношении уровня про- и антиоксидантов. Данный механизм является универсальным для всех органов и систем и замыкает на себе взаимосвязи между простагландинами, цитокинами, хемокинами, факторами роста, активаторами клеточного роста и апоптоза. В диссертации показано каким образом данные механизмы реализуются при развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия и каким образом воздействие на данные механизмы приводит к восстановлению репродуктивной функции при бесплодии.

Результатом изучения изменений баланса между про- и антиоксидантами, как представлено в диссертации, стала разработка и внедрение терапевтических и хирургических подходов к восстановлению репродуктивного потенциала у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология» по следующим областям исследования: 3)

исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний; 4) разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных; 5) экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Следует признать достаточным количество проанализированных наблюдений. Большую часть пациенток, включенных в исследование, составили больные с наружным генитальным эндометриозом. Группы сравнения были сформированы с позиций сопоставимости по возрасту, длительности бесплодия, характеристикам соматического, акушерского и гинекологического анамнезов. Таким образом не вызывает сомнения, что автором совершенно верно для сопоставления изучаемых параметров были выбраны пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием и синдромом поликистозных яичников.

Представленные автором данные не вызывают сомнений в достоверности, так как статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета статистических программ MedCalc методами параметрической и непараметрической статистики. t-критерий Стьюдента использовался при доказанной нормальности распределения согласно критерию Шапиро-Уилка, при распределении отличном от нормального использовался U-критерий Манна-Уитни. Для количественной оценки, выражаемой факторами риска, вычислялось отношение шансов при 95% доверительном интервале.

Способы оценки баланса между про-и антиоксидантами, использованные при выполнении диссертационной работы, являются высоконаучными и информативными, соответствуют уровню международных научных исследований. В работе применялись современные методы лечения, регламентированные Клиническими рекомендациями (протоколами лечения) Министерства Здравоохранения РФ, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из полученных результатов.

Новизной данного исследования является то, что впервые показана четкая прямая взаимосвязь между изменениями в соотношении между про- и антиоксидантами и развитием бесплодия. Неоспоримым преимуществом работы является применение новых подходов к оценке редокс-статуса при наружном генитальном эндометриозе, основанном не на исследовании маркеров окислительного стресса, а изучение всего комплекса свободно-радикальных реакций, описываемых кривыми хемилюминесценции. На значительном клиническом материале показано, что у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием наблюдаются изменения редокс-статуса как в сторону снижения антиоксидантной защиты в плазме крови и перитонеальной жидкости, так и повышения уровня антиоксидантов. Продемонстрировано, что важное значение в восстановлении репродуктивного потенциала при эндометриоз-ассоциированном бесплодии имеет достижение баланса между про- и антиоксидантами.

В работе рассматривается роль изменения редокс-статуса в генезе снижения овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. В диссертационном исследовании впервые указывается, что уменьшение фолликулярного запаса в яичнике, пораженном эндометриозом, связано с истощением механизмов антиоксидантной защиты от свободных

радикалов, источником которых является содержимое и стенка эндометриодной кисты. Автором подчеркивается, что значение в снижении овариального резерва имеет не только хирургическая энуклеация эндометриодной кисты и последующий гемостаз ее ложа, но и само существование эндометриомы негативно влияет на окружающие ткани.

В проведенной работе заслуживают внимание исследования про- и антиоксидантного профилей фолликулярной жидкости у пациенток, проходящих лечение в программе ЭКО. Автором показано, при бесплодии практически всегда выявляется оксидативный стресс в фолликулярной жидкости. Диссертантом обосновано применение схем стимуляции суперовуляции и препаратов для анестезии с позиций их влияния на редокс-статус фолликулярной жидкости.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Важность представленного исследования для практической гинекологии заключается в том, что обоснована значимость оперативной лапароскопии для восстановления репродуктивного потенциала у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с позиций восстановления баланса между про- и антиоксидантами. Многие методические подходы к изучаемой проблеме были разработаны в клинике, материалы которого стали базисом для данного исследования.

В диссертации справедливо отмечена недостаточность клинических критериев для выявления малых форм наружного генитального эндометриоза. В связи с этим автором предложена оптимизация диагностики наружного генитального эндометриоза I-II стадии на основании совместного определения уровней интерлейкина-6 и онкомаркера СА-125. Повышение данных

диагностических маркеров выше пороговых позволяло выявлять ранние стадии эндометриоза с высокой информативностью.

В диссертационном исследовании неоднократно акцентируется внимание на тщательности, взвешенности и квалифицированности проводимого оперативного вмешательства по поводу эндометриоз-ассоциированного бесплодия: важности максимальной элиминации всех эндометриоидных гетеротопий с целью восстановления баланса между про- и антиоксидантами в брюшной полости; бережному вылушиванию эндометриоидных кист с точечным гемостазом с целью сохранения овариального резерва, повреждение которого происходит за счет оксидативного стресса еще до этапа лапароскопической операции. Эффективность хирургического лечения бесплодия, обусловленного наличием эндометриоидных очагов, составила 31%. Эти данные сопоставимы с общемировой статистикой. Автор обосновывает успешность хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия, в том числе и за счет применения комплексной прегравидарной подготовки по индивидуально подобранной схеме.

Ценным разделом диссертации для репродуктологии, является глава, посвященная выявлению факторов, определяющих шанс наступления самопроизвольной и индуцированной беременности. По данным диссертанта практически невозможно наступление самопроизвольной беременности при уровнях ФСГ более 12 МЕ/мл и АМГ менее 0,5 нг/мл, шанс наступления самопроизвольной беременности повышается при АМГ более 2нг/мл, прогностические сложности наблюдались в диапазоне АМГ 0,9-1,2 нг/мл. Важное значение для успеха ЭКО имеет длительность бесплодия менее 3 лет, пункция более 8 ооцитов, отсутствие распространенных форм эндометриоза, при которых часто наблюдаются сниженные показатели овариального резерва.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 299 страницах печатного текста, состоит из введения, материала и методов исследования, шести глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 392 источника, содержит 38 таблиц и 64 рисунка.

Во введении автором четко сформулированы цель и задачи. Основной целью диссертационного исследования стал поиск путей повышения эффективности восстановления репродуктивной функции пациенток с наружным генитальным эндометриозом – остро актуальной проблемы здравоохранения. Каждой главе предшествует литературный обзор, который сразу очерчивает зону интереса, которая будет рассматриваться в данной главе. Обзор литературы, основанный на 92 источниках (281 зарубежных, 111 отечественных) дает всестороннее представление о текущем состоянии вопроса.

Каждую главу претворяет описание дизайна исследования, с выделением ретроспективного и проспективного этапов, что облегчает дальнейшую логику проводимых исследований. Детально приводится клиническая характеристика обследованных пациенток, с уточнением наиболее значимых параметров для данного этапа исследования.

На первом этапе сравниваются пред- и послеоперационные диагнозы у пациенток, оперированных с бесплодием. Диагноз наружного генитального эндометриоза верно до операции был верифицирован только у 44,2% пациенток, тогда как 55,8% пациентки были направлены на лапароскопию по поводу трубно-перитонеального бесплодия. При изучении причин расхождения пред- и послеоперационных диагнозов автором продемонстрировано, что диагноз трубно-перитонеального бесплодия был верифицирован на основании анамнестических данных о наличии хронических тазовых болей, которые расценивались как обострение хронического сальпингоофорита, а также выявления непроходимости маточных труб по данным инструментальных

методов. Автором продемонстрировано, что повышение выявления наружного генитального эндометриоза у пациенток с бесплодием возможно на основании определения в сыворотке крови уровня онкомаркера СА-125 и провоспалительного цитокина интерлейкина-6. Совместное исследование данных параметров позволяет выявить эндометриоз с чувствительностью 93% и специфичностью 88%.

В следующей главе диссертации приводятся данные изучения локального и системного редокс-статуса у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Автор сравнил показатели свободно-радикального профиля в плазме крови и перитонеальной жидкости у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, с трубно-перитонеальным бесплодием и синдромом поликистозных яичников. Диссертантом убедительно доказано, что при распространенном эндометриозе наблюдается повышение уровня антиоксидантов в перитонеальной жидкости. Изменение баланса в сторону активации антиоксидантной системы является одним из звеньев патогенеза наружного генитального эндометриоза: при дальнейшем распространении эндометриоза наблюдается повышение уровня «сильных» антиоксидантов – мочевой кислоты и аскорбата, а также изменение уровня окислительной модификации альбумина. Запуск этих систем приводил к тому, что у пациенток с тяжелым эндометриозом блокировался апоптоз, который должен происходить при наличии «чужеродной» ткани коей является эктопический эндометрий. Все это влекло дальнейшее разрастание эндометриоидных гетеротопий и прогрессированию заболевания.

Изменения между уровнем прооксидантов и антиоксидантов имеет важное значение и для снижения овариального резерва в яичниках, содержащих эндометриоидные кисты. Неоспоримым преимуществом работы является комплексное рассмотрение свободно-радикальных процессов, происходящих в яичнике с эндометриомой: в содержимом эндометриодной кисты, ее стенке и

ткани, окружающей кисту. Автор продемонстрировал, что начало процессов, приводящих к изменению свободно-радикального баланса, берут начало в содержимом эндометриодной кисты, которая является основным источником свободных радикалов. В диссертационной работе приведены новые данные о возможности продукции свободных радикалов эктопическим эндометрием, выстилающим эндометриодную кисту. Эти результаты подтверждают уникальность эндометриоидных кист и их отличие от других доброкачественных опухолей яичников. В кистах большего размера наблюдается недостаточная активация ферментов, отвечающих за нейтрализацию свободных радикалов, что, по-видимому, отражается на окружающей кисту ткани. Дальнейшая часть экспериментов, направленная на изучение редокс-баланса в ткани яичника, прилежащей к эндометриодной кисте, показала, что в ней наблюдается угнетение активности НАДН-зависимой цитохром b5-редуктазы, что является причиной снижения овариального резерва. Связь изучаемых параметров окислительного стресса и показателей овариального резерва доказана и на кривых корреляции. Особого внимания заслуживают пациентки с сохранным овариальным резервом, у которых уже наблюдалось снижение активности НАДН-зависимой цитохром b5-редуктазы. Можно предположить, что угнетение этого фермента уже отражает уменьшение фолликулярного запаса, который еще не выявляется рутинными способами.

Следующие три главы диссертации посвящены лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия и отражают возможности восстановления естественной репродуктивной функции после лапароскопической элиминации эндометриоидных очагов, а также оценивают шансы наступления беременности в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Эффективность хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия диссертант оценивает как высокую – 31%. Хочется подчеркнуть, что, несмотря на монографический тип изложения, результаты каждой главы

диссертации согласуются с выводами, сделанными ранее. Так и в данной главе, сопоставление показателей редокс-статуса перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с частотой наступления беременности показало, что хирургическое удаление эндометриoidных очагов приводило к восстановлению свободно-радикального баланса в перитонеальной жидкости и наступлению беременности.

В настоящее время в литературе приведено достаточное количество работ о прогнозировании самопроизвольного наступления беременности у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. В данной работе уточнены факторы, влияющие на восстановление естественной фертильности. Важное значение для клинической практики имеет выявление параметров, при которых наступление самопроизвольной беременности крайне маловероятно: таким пациенткам рекомендуется проведение вспомогательных репродуктивных технологий. В диссертации доказано, что ЭКО является эффективным методом преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Частота наступления беременности (на перенос эмбриона) составила 40%. В этой главе диссертации автор вновь обращается к изучению параметров локального редокс-статуса, показав, что в фолликулярной жидкости у пациенток с бесплодием наблюдается окислительный стресс. Увеличение антиоксидантной активности для достижения свободно-радикального баланса возможно при применении схем стимуляции суперовуляции с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона и использования в качестве анестетика севофлурана.

Заключительная часть исследований посвящена течению беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в анамнезе, а также при наличии эндометриoidных кист. Беременность у пациенток с эндометриoidными кистами наступила самопроизвольно на фоне наружного генитального эндометриоза с формированием эндометриoidных кист. Это подтверждает, что не всегда эндометриоз приводит к бесплодию и у ряда

пациенток беременность наступала самопроизвольно. В качестве непринципиального замечания хотелось бы дополнить данную главу сравнением гинекологического и акушерского анамнеза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в анамнезе, а также у беременных с эндометриоидными кистами для выявления факторов, которые препятствуют у ряда пациенток наступлению беременности.

Основные положения диссертации отражены в 10 научных журналах, рекомендованных ВАК, имеется 2 патента на изобретение. Автореферат полностью передает содержание работы.

Выполненная диссертационная работа не вызывает каких-либо принципиальных замечаний по своему содержанию и оформлению.

Заключение

Диссертационная работа Щербаковой Лии Ниязовны «Наружный генитальный эндометриоз и репродуктивный потенциал», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – восстановление репродуктивной функции у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и № 746 от 2.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а

диссертант заслуживает присуждения искомой степени по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии института
клинической медицины им.
Н.В.Склифосовского Федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет), д.м.н.,
профессор



Александр Ильгизирович Давыдов

Подпись профессора А.И. Давыдова
заверяю

Ученый секретарь Ученого Совета
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Первый Московский государственный
медицинский университет имени
И.М.Сеченова» (Сеченовский
университет), д.м.н., профессор



Ольга Николаевна Воскресенская

05.11.2020

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.
Сеченова» (Сеченовский университет)
Адрес: 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д.3
Тел. +7 (495) 628-44-53, +7 (495) 627-29-44
e-mail. rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru
Сайт <https://sechenov.ru>