

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Александра Сергеевича Гаспарова 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

В свете демографической ситуации, сложившейся в последние десятилетия в Российской Федерации, проблемы, посвященные преодолению бесплодия, представляются чрезвычайно важными и актуальными. Правительство Российской Федерации проводит комплекс социальных мер для повышения рождаемости в нашей стране. С медицинской точки зрения для решения данной проблемы большое значение имеет поддержание и восстановление женского репродуктивного здоровья. По данным разных авторов наружный генитальный эндометриоз выявляется у 7—15% женщин репродуктивного возраста, а у 30—50% он сопровождается бесплодием. Эндометриоз в настоящее время занимает одну из лидирующих позиций в структуре женского бесплодия. В последние десятилетия наблюдается также снижение мужской фертильности, проявляющиеся не только в возникновении тяжелых форм мужского бесплодия, а в изменении некоторых показателей спермограммы, которые проявляются субфертильностью. Наружный генитальный эндометриоз, особенно при отсутствии тяжелых инфильтративных форм и больших эндометриоидных кист яичников, тоже

нередко проявляется субфертильностью. Большое значение в лечении супружеской пары с субфертильностью имеет комплексный подход, когда проводится реабилитации и женщины, и мужчины.

У многих клиницистов накоплен большой опыт по лечению пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Клинические рекомендации по ведению пациенток с эндометриозом, а также различными формами бесплодия являются серьезным подспорьем для врачей в отношении выбора тактики в той или иной ситуации. Данные алгоритмы основаны на большом клиническом материале и сформированы с позиций доказательной медицины, однако в своей основе они базируются на европейских и американских исследованиях. В исследовании Щербаковой Л.Ню апробированы и уточнены те подходы, которые постулированы в отечественных протоколах, что является чрезвычайно важным, т.к. любые разработанные алгоритмы требуют «проверки» в условиях реальной клинической практики.

Не менее важным является и научное обоснование применяемых подходов. Основу лечения практически всех заболеваний составляет этиопатогенетическая терапия. В отношении лечения эндометриоза существуют два основных подхода: хирургическая элиминация эндометриоидных гетеротопий и гормональная терапия, направленная на снижение гиперэстрогении. Новые препараты, внедряемые для лечения эндометриоза, проходят серьезные доклинические и клинические исследования по безопасности и эффективности, имеют серьезную доказательную базу в отношении разработанных субстанций. Эффективность хирургического лечения чаще всего доказывается в исследованиях случай-контроль без относительно патогенеза заболевания. И представляется не менее важным сопоставление экспериментальных данных, свидетельствующих о механизмах развития заболевания, с возможностью в ходе хирургического лечения уменьшения их негативного влияния.

В связи с вышесказанным целью диссертационного исследования Л.Н. Щербаковой явилось решение актуальной научно-практической проблемы – восстановление репродуктивной функции у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Автор предложила на основании патогенетических механизмов развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия алгоритмы ведения таких пациенток: было показано, что тщательная элиминация всех эндометриоидных гетеротопий в сочетании с проведением прегравидарной подготовки способствует наступлению самопроизвольной беременности после оперативного лечения по поводу эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

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

Л.Н. Щербакова последовательно решает поставленные цели и задачи исследования. В работе автора, направленной на изучение патогенетических механизмов развития наружного генитального эндометриоза и разработки алгоритма ведения больных с бесплодием, используется достаточная выборка пациенток, проведен глубокий анализ с использованием современных статистических методов обработки данных. Исследование обосновано на достаточном количестве клинического материала – историях болезни и амбулаторных картах 897 пациенток, из них 743 с наружным генитальным эндометриозом. Течение беременности было изучено у 200 пациенток с верифицированным эндометриозом. Для выявления закономерностей, основанных на частоте встречаемости осложнений течения беременности, родов и заболеваемости новорожденных, были использованы статистические данные ГБУЗ города Москвы "Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы" за 2016 год (группу сравнения составили из 13206 беременных). Экспериментальная часть исследований проведена с применением инновационных методов изучения оксидантно-антиоксидантного профилей методом активированной

хемилюминесценции. Не вызывает сомнения верность выбранных групп сравнения на различных этапах исследования. Пациентки с эндометриозом сравнивались с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием и синдромом поликистозных яичников. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту и клиническим характеристикам.

Работа Л.Н. Щербаковой построена методически правильно – анализ идет от верификации наружного генитального эндометриоза у пациенток с бесплодием, выяснению патогенетических механизмов развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия к обоснованию наиболее эффективной тактики ведения пациенток в отношении восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом. Это позволило с высокой точностью оформить выносимые на защиту положения. Приведенные результаты исследования и выводы являются научно обоснованными, соответствуют целям и задачам исследования.

Диссертационная работа Л.Н. Щербаковой характеризуется научно-практической новизной полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным количеством наблюдений, грамотным дизайном исследования, использованием инновационных методов оценки оксидантно-антиоксидантного статуса, современными методами статической обработки полученных данных. Впервые было проведено изучение механизмов, приводящих к бесплодию у пациенток с НГЭ с позиций, отражающих не только окислительный стресс, но и изменения, происходящие во взаимоотношениях оксиданты-антиоксиданты без повреждения и реализующих модуляцию сигнальных путей и эпигенетических механизмов.

Доказано, что наружном генитальном эндометриозе наблюдается дисбаланс между про- и антиоксидантами, причем при распространенных формах эндометриоза (при двустороннем поражении яичников, с инфильтрацией клетчатки малого таза, с поражением прилежащих органов) изменения происходят в сторону увеличения антиоксидантов. Данные результаты расширяют понимание патогенеза эндометриоза и механизм развития тяжелых форм эндометриоза. Снижение окислительного стресса, как главного защитного механизма организма, приводит к замедлению гибели эндометриоидных клеток в нехарактерных для данной ткани локализации и распространению эндометриодных гетеротопий.

В диссертационной работе наглядно продемонстрировано, что наступлению беременности при наружном генитальном эндометриозе препятствует как недостаток, так и избыток антиоксидантов. После лапароскопической коагуляции и иссечения эндометриоидных гетеротопий наблюдалось восстановление баланса между про- и антиоксидантами, что приводило к наступлению беременности у этой категории пациенток. Полученные автором данные научно обосновывают эффективность хирургического лечения эндометриоза для преодоления бесплодия, даже при его тяжелых формах.

Изменение соотношения между про- и антиоксидантами наблюдается и в фолликулярной жидкости у пациенток с бесплодием. Автор продемонстрировала, что вне зависимости от генеза бесплодия, изменяется редокс-статус фолликулярной жидкости. И данные нарушения также вносят вклад в нарушение процессов созревания яйцеклетки, овуляции, способности яйцеклетки к оплодотворению и качеству полученных эмбрионов. Впервые в работе указывается о возможности снижения уровня окислительного стресса в фолликулярной жидкости при использовании схем стимуляции суперовуляции с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона и применении в качестве препарата для анестезии ингаляционного анестетика – севофлурана. Увеличение антиоксидантной емкости фолликулярной

жидкости при использовании севофлурана объясняется эффектом прекондиционирования.

У пациенток с эндометриодными кистами снижение овариального резерва происходит еще до этапа их хирургического удаления. Важное значение при этом также отводится развивающемуся окислительному стрессу как в самой кисте, содержащей продукты окисленного гемоглобина, так и в неизменной ткани яичника, прилежащей к ней.

Продемонстрированные диссертантом данные достоверны, так как статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ MedCalc, а графическая обработка результатов экспериментов в программе Powergraph, на методически качественном уровне.

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

Из результатов работы следует, что наступлению самопроизвольной беременности после оперативного лечения по поводу эндометриоз-ассоциированного бесплодия способствует тщательная коагуляция и иссечение всех эндометриодных гетеротопий в сочетании с проведением прегравидарной подготовки, впервые предложенной и описанной диссертантом для лечения пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Пациентки позднего репродуктивного возраста, с наружным генитальным эндометриозом III-IV стадии, при сниженных показателях овариального резерва по данным УЗИ и гормонального исследования должны быть консультированы репродуктологом для своевременного применения вспомогательных репродуктивных технологий. Нецелесообразна выжидательная тактика для самопроизвольного наступления беременности у пациенток с уровнем ФСГ более 12 МЕ/мл и АМГ менее 0,5 нг/мл. В диссертационной работе Щербаковой Л.Н. наглядно доказывается, что даже при сохранном овариальном резерве важное значение в наступлении

беременности имеет интенсивность кровотока в сосудистом «древе» матки. Улучшению данного параметра способствует прегравидарная подготовка по индивидуально подобранной схеме с включением гормональных и вазоактивных препаратов.

Значимость полученных результатов для науки и практики несомненна. Результаты проведенного исследования могут быть успешно использованы для дальнейшего изучения этой, несомненно, сложной и актуальной научной проблематики. Работа современна, методически продуманна и с реальным практическим выходом.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертационная работа Щербаковой Л.Н. выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ, написана в монографическом стиле, состоит из 7 глав. Каждая глава содержит обзор литературы по разрабатываемой тематике, клиническую характеристику обследованных пациенток и описание методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение. В конце диссертации представлено заключение, выводы и практические рекомендации. Проанализированы клинические данные 743 пациенток с наружным генитальным эндометриозом, 118 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, 36 - с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

В разделе, касающемся диагностики эндометриоза, показана недостаточность анамнестических, клинических и инструментальных методов для верификации наружного генитального эндометриоза как наиболее частой причины бесплодия. В связи с отсутствием специфических симптомов эндометриоза, особенно его малых форм, предложенные диссертантом неинвазивные методы диагностики эндометриоза, позволяют оптимизировать показания к хирургическому лечению эндометриоза с целью купирования болевого синдрома, восстановления естественной фертильности, предупреждения дальнейшего распространения эндометриоза.

Чрезвычайно важные для понимания патогенеза эндометриоза получены при изучении локального и системного редокс-статуса. Автором показано, что в перитонеальной жидкости показатели антиоксидантной активности были достоверно повышены при наружном генитальном эндометриозе III-IV стадии по сравнению с пациентками с I-II стадии заболевания. Эффективная антиоксидантная функция, в свою очередь, может замедлить гибель клеток и привести к формированию «порочного круга»: большее количество эндометриодных имплантов продуцирует большее количество активных форм кислорода (АФК), что вызывает активацию антиоксидантной защиты и «выживаемость» клеток под действием сублетальных концентраций АФК. Сопоставление исходных показателей редокс-статуса перитонеальной жидкости с частотой наступления беременности после лапароскопии показало, что избыток антиоксидантов, как и их недостаток, препятствует наступлению самопроизвольной беременности. Эти данные научно обосновывают целесообразность применения лапароскопии для лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия, при этом решающее значение имеет тщательное удаление всех гетеротопий.

Основой для анализа предикторов самопроизвольного наступления беременности при эндометриоз-ассоциированном бесплодии послужили истории болезни пациенток, которым было проведено хирургическое лечение с целью восстановления фертильности. Автором подтверждено, что кардинальную роль в возможности наступления самопроизвольной беременности, является сохранность овариального резерва. Однако различий в частоте наступления беременности при наружном генитальном эндометриозе I-II и III-IV стадии получено не было, и наличие ретроцервикального эндометриоза также не оказало влияние на эффективность хирургического лечения в преодолении бесплодия. Снижение частоты наступления беременности наблюдалось при удалении двусторонних эндометриодных кист и кист размером более 6 см.

Данное диссертационное исследование было бы не полноценным, если бы автор не рассмотрела особенности процедуры экстракорпорального оплодотворения у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. В обзоре литературы пятой главы диссертации приводятся данные мета-анализов об эффективности ЭКО у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Часть литературного обзора посвящена характеристикам редокс-статуса и методам его оценки в фолликулярной жидкости. В разделе собственных данных проводится сравнение программы ЭКО у пациенток с эндометриозом и трубно-перитонеальным бесплодием. Автором показано, что частота наступления беременности при наружном генитальном эндометриозе составляет 40,4%.

Основная часть диссертации Щербаковой Л.Н. посвящена преодолению бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Несомненным преимуществом данной исследовательской работы явилось то, что диссертант в своем анализе не остановилась только на факте наступления клинической беременности у пролеченных больных, но были проанализированы и перинатальные исходы у забеременевших пациенток. Автору удалось также сформировать группу беременных, у которых беременность наступила на фоне эндометриоидных кист, что является чрезвычайно трудоемким. В связи со сложностью формирования данной группы и необходимостью гистологической верификации эндометриоидных кист у беременных использованный методологический подход к включению пациенток в эту группу не вызывает сомнения. Проведенное оперативное лечение у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием способствовало не только наступлению беременности, но и снижению частоты угрозы прерывания в первом триместре беременности, что объясняется уменьшением воспалительных реакций и снижением уровня оксидативного стресса после удаления эндометриодных гетеротопий, которые по литературным данным, являются

одним из элементов патогенеза потери беременности у пациенток с эндометриозом.

Выводы диссертации соответствует цели и поставленным задачам исследования. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных автором, подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений, данными лабораторных исследований, применением современных методов статистической обработки материала. Материалы работы изложены грамотным языком, выводы просты для понимания и интерпретации.

Список использованной литературы состоит из 111 отечественных источников и 281 зарубежных. Приводимая литература относится, в основном к 2016-2019 годам. Основные результаты исследования изложены в 24 печатных работах по теме диссертации. Автореферат полностью отражает содержание и основные положения работы. Принципиальных замечаний по работе нет. Резюмирую, можно заключить, что представленная диссертация является законченным научным трудом.

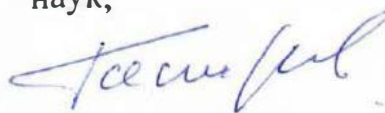
Заключение

Диссертационная работа Ицербакровой Лии Ниязовны «Наружный генитальный эндометриоз и репродуктивный потенциал» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством профессора Паниной Ольги Борисовны, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы восстановления репродуктивной функции у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация в полной мере соответствует требованиям 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

21.0.4.2016 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 репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук, профессор



А.С. Гаспаров

Подпись профессора А.С. Гаспарова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
к.фарм.н., доцент



Т.В. Максимова

28.10.2020

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru