

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, директора института Репродуктивной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Татьяны Алексеевны Назаренко 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

Неоспорима актуальность проблемы, обсуждаемой в представленном диссертационном исследовании, так как она напрямую связана с репродуктивным потенциалом женщины и посвящена проблеме эндометриоз-ассоциированного бесплодия, который в развитых странах в течение последних лет становится ведущей причиной женской инфертильности. Нередко врачи акушеры-гинекологи сталкиваются с проблемой верификации наружного генитального эндометриоза у бесплодных пациенток. Другой существенной проблемой является рецидивирование заболевания. Первые клинические проявления эндометриоза могут возникать в пубертатном периоде, а к 18-23 годам нередко пациенткам выполняются оперативные вмешательства на яичниках, что неуклонно влечет снижение овариального резерва у непланирующих беременность женщин. Особенно низкий фолликулярный запас наблюдается при повторном удалении эндометриоидных кист, что в итоге влечет снижение вероятности наступления не только самопроизвольной беременности, но и снижение количества получаемых яйцеклеток в программе экстракорпорального оплодотворения.

Наружный генитальный эндометриоз может приводить к бесплодию при различной степени выраженности: от нескольких поверхностных

эндометриоидных гетеротопий до тяжелых распространенных форм с вовлечением в патологический процесс смежных органов. Отдельную группу составляют пациентки с эндометриоидным поражением яичников. В литературе указывается, что тактика ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием зависит от степени тяжести заболевания. В диссертационном исследовании показано, что и патогенез заболевания меняется в зависимости от степени диссеминации эктопического эндометрия. Запуск компенсаторных механизмов на ранних стадиях эндометриоза может повлечь другие изменения, которые приводят к изменению адаптационных резервов и дальнейшему распространению заболевания. В современных реалиях доказательной медицины, выработка рациональной тактики ведения пациенток, решение вопроса о хирургическом удалении патологических очагов, должны проводиться с учетом знаний о патогенезе заболевания. Проведенная диссертантом работа доказывает, что в современных условиях восстановление детородной функции у женщин с наружным генитальным эндометриозом переходит на качественно новый этап, задействующий достижения в оперативной лапароскопии, в том числе и мультидисциплинарный подход, в гормональной терапии, а также в области вспомогательных репродуктивных технологий, и позволяющий реализовать репродуктивный потенциал даже при тяжелых инфильтративных формах эндометриоза.

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

Материал исследования основан на изучении историй болезней, амбулаторных карт, протоколов и видеоматериалах операций, протоколов стимуляции суперовуляции 897 пациенток, проходивших лечение в Центре планирования семьи и репродукции Департамента Здравоохранения г. Москвы и Медицинском научно-образовательном центре МГУ имени М.В. Ломоносова.

Для достижения поставленной цели диссертационное исследование было разделено на несколько самостоятельных этапов, что позволило получить важные и убедительные результаты. До недавнего времени усилия специалистов были направлены на лечение и профилактику эндометриоза без акцента на восстановление репродуктивной функции. Новый методологический вектор, использованный автором для повышения эффективности помощи при наличии симптомов эндометриоза, направлен на доказательство приоритета комплексного ведения пациенток, с учетом данных анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, выбора оптимального хирургического метода лечения и важности мер прегравидарной подготовки после операции. Данный подход позволяет улучшить репродуктивную функцию у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

В диссертации проведена сравнительная оценка эффективности хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия в зависимости от степени тяжести заболевания, наличия эндометриоидных кист, их размера, сохранности овариального резерва, характера оперативного лечения и послеоперационной медикаментозной терапии. Автором было установлено, что шанс наступления беременности снижается в возрасте женщин более 32 лет, с длительностью infertility более 3 лет, с двусторонней локализацией эндометриоидных кист, при удалении эндометриодных кист более 6 см, при сниженных показателях овариального резерва по данным УЗИ и гормонального исследования, при наличии нарушений внутриматочной перфузии. Напротив, проведение прегравидарной подготовки повышало вероятность наступления беременности в 1,7 раза.

Анализ положений, выносимых на защиту, показал, что последние полностью соответствуют целям и задачам работы, отражают ключевые моменты научного исследования и свидетельствуют о целесообразности

дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные результаты являются достоверными так как основаны на анализе клинических данных 897 пациенток. Для выявления основных звеньев патогенеза эндометриоз-ассоциированного бесплодия были использованы оригинальные методики оценки баланса между про- и антиоксидантами, описываемые кривыми хемилюминесценции. Полученные данные были обработаны в современных графических редакторах. Для прогнозирования наступления беременности при естественном зачатии или в результате применения экстракорпорального оплодотворения использованы современные методы статистического анализа: оценка величины влияния предиктора на частоту наступления беременности проводилось по показателям отношения шансов с расчетом 95% доверительного интервала. Оценка значимости диагностических неинвазивных методов диагностики эндометриоза проводилось путем вычисления их чувствительности и специфичности, а также критериев правдоподобия (likelihood ratio, LR). Сравнение частоты наступления самопроизвольной или индуцированной беременности в зависимости от степени тяжести эндометриоза, наличия эндометриоидных кист различного диаметра, показателей локального и системного оксидативного стресса проводилось с применением критерия χ^2 , а при малых объемах выборок пациенток вычислялся точный критерий Фишера. Оценка значимости различий между параметрами овариального резерва у обследованных пациенток, показателями оксидантно-антиоксидантного профиля плазмы крови и перитонеальной жидкости осуществлялась согласно расчету критерия Шапиро-Уилка.

Научная новизна работы

Впервые доказана целесообразность изучения оксидатно-антиоксидантного баланса на системном и локальном уровнях у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием не только с позиций развития оксидативного стресса, но и изучение изменения соотношения в пользу антиоксидантов, которое также играет значимую роль в патогенезе наружного генитального эндометриоза. В диссертации впервые продемонстрировано, что эффективная антиоксидантная функция организма может привести к прогрессированию наружного генитального эндометриоза за счет формирования «порочного круга», который обеспечивает «выживаемость» клеток под действием сублетальных концентраций активных форм кислорода.

Автором подчеркивается, что снижение овариального резерва при наличии эндометриоидных кист яичников происходит не только за счет повреждения пула фолликулов при вылущивании кист и дополнительном гемостазе, но имеет место задолго до оперативного лечения за счет повреждающего действия свободных радикалов, которые в большом количестве вырабатываются в эндометриоидной кисте и при исчерпании механизмов антиоксидантной защиты, а именно фермента НАДН-зависимой цитохром b5-редуктазы, вызывают апоптоз и фиброз в окружении эндометриоидной кисты.

К развитию бесплодия приводят и нарушения редокс-статуса в фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием. Впервые показано влияние схем стимуляции суперовуляции, а также применяемых препаратов для анестезии при трансвагинальной пункции ооцитов, на параметры оксидатно-антиоксидантного профиля фолликулярной жидкости. Конечно, выбор схем стимуляции суперовуляции, а также метода анестезии должно решаться индивидуально в каждом конкретном случае, но при прочих равных целесообразно применение антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона в протоколах стимуляции и севофлурана в качестве ингаляционного анестетика.

Практическая значимость работы

Значение данной диссертационной работы определяется тем, что в ней продемонстрированы целесообразность хирургического лечения любых стадий наружного генитального эндометриоза у бесплодных пациенток моложе 35 лет с сохранным овариальным резервом. Эффективность лапароскопии для преодоления бесплодия у этих больных определяется тщательностью хирургической элиминации всех эндометриоидных гетеротопий, бережным вылушиванием эндометриоидных кист с точечным гемостазом, проведением комплекса мер прегравидарной подготовки в послеоперационном периоде. Хирургическое лечение пациенток с распространенными формами эндометриоза, с вовлечением в патологический процесс соседних органов, следует проводить мультидисциплинарной бригадой с привлечением хирургов и урологов.

После оперативного лечения пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, необходим комплекс мер, включающий обследование овариального резерва (через 3-6 месяцев), параметры внутриматочной перфузии, показатели гемостазиограммы, гормонального профиля. В дальнейшем должна проводиться коррекция выявленных нарушений. Наступление беременности наиболее вероятно в течение года после операции. При выявлении снижения параметров овариального резерва выжидательная тактика не рекомендуется, эти пациентки должны быть своевременном консультированы репродуктологом для принятия решения о проведении вспомогательных репродуктивных технологий.

Наибольшая частота наступления беременности после ЭКО наблюдается у пациенток с I-II стадиями эндометриоза с длительностью бесплодия менее 3 лет и при пункции более 8 ооцитов; уменьшение эффективности ЭКО выявляется при сниженных показателях овариального резерва по данным УЗИ и

гормонального исследования, сопровождающиеся более бедным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертация написана в монографическом стиле, представлена на 299 страницах печатного текста, содержит 38 таблицы и 64 рисунка. Имеются следующие разделы: оглавление, введение, материала и методов исследования, 6 глав собственных результатов, каждая из которых является отдельным законченным исследованием, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 392 источника.

Во введении автор представляет актуальность и степень разработанности темы исследования. Практическая деятельность, постоянное изучение литературных данных, посвященных проблеме эндометриоз-ассоциированного бесплодия, позволили диссертанту обосновать цель исследования, которая заключается в создании современной концепции восстановления репродуктивной функции пациенток с наружным генитальным эндометриозом с учетом степени его тяжести, на основании изучения патогенеза нарушений оксидантно-антиоксидантного баланса и выявления факторов, влияющих на фертильность. Семь задач соответствуют выбранной цели исследования. Достаточное количество пациенток, четко сформулированные положения, выносимые на защиту, свидетельствуют о тщательности проведенной работы.

В первой главе представлен дизайн исследования, а также материал и методы исследования. В данном разделе диссертации автор описывает хронологическую последовательность проводимых исследований, объясняет трудности, возникающие при анализе данных, полученных на первых этапах работы, которые во многом определили необходимость проведения следующих этапов исследования.

Следующие 6 глав диссертации посвящены описанию собственных результатов исследования, каждую из которых предваряет обзор литературы.

Литературные данные второй главы диссертации посвящены описанию теорий возникновения эндометриоза, причин, приводящих к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия, а также диагностике эндометриоза. Особый интерес, из представленных результатов второй главы заслуживают данные, посвященные оптимизации диагностики малых форм наружного генитального эндометриоза. Невозможно не согласиться с автором, что эти пациентки представляют особую сложность для верификации у них причины бесплодия при подтвержденной овуляции и доказанной проходимости маточных труб по данным малоинвазивных методов их обследования. Повышение уровней ИЛ-6 и СА-125 выше пороговых значений позволяет выявить пациенток с эндометриозом I-II стадий с высокой чувствительностью (93 %) и специфичностью (88%).

В третьей главе представлены данные фундаментальных исследований, которые стали основой всего диссертационного исследования. Литературный обзор данного раздела посвящен молекулярным механизмам развития окислительного стресса и защитным возможностям организма от действия свободных радикалов. Данная глава отражает хорошую фундаментальную подготовку диссертанта в области молекулярной биологии, биохимии, биофизики, но сложна для восприятия врачами-клиницистами и требует углубления в различные разделы биологии. К чести автора, в конце главы он подводит итог полученных данных с представлением схем, посвященных роли оксидативного стресса в патогенезе наружного генитального эндометриоза, которые во многом облегчают понимание представленных данных.

В четвертой главе диссертации проводится сопоставление полученных экспериментальных результатов с клиническими данными, что подчеркивает важность и целесообразность проведенных фундаментальных исследований. В целом эта глава посвящена хирургическому лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Обзор литературы объединяет несколько крупных

мета-анализов и системных литературных обзоров. Представленные результаты собственного исследования вызывают доверие, так как основаны на хорошем клиническом материале. Далее автор сопоставляет частоту наступления беременности в зависимости от параметров редокс-статуса, которые были подробно описаны в предыдущей главе диссертации. Представленные результаты вызывают большой интерес и отражают научную новизну проведенного исследования, так как аналогов этим данным нет ни в отечественной, ни в мировой литературе.

Пятая глава во многом пересекается с данными, представленными в предыдущем разделе диссертационного исследования. Она посвящена изучению предикторов наступления самопроизвольной беременности. В обзоре литературы подробно описываются прогностические шкалы наступления беременности у пациенток с эндометриозом. Автор подчеркивает преимущества и недостатки каждой из имеющихся систем прогнозирования. В собственных исследованиях известные и описанные ранее предикторы самопроизвольного наступления беременности уточнены и дополнены целесообразностью оценки внутриматочной перфузии как одного из важных маркеров полноценности эндометрия и отражающего его имплантационные способности. Важным является собственный опыт автора по послеоперационному ведению пациенток, что подчеркивает важность и целесообразность проведения комплекса мер прегравидарной подготовки, которые должны быть более широко внедрены в клиническую практику. В целом результаты данной главы суммированы в практических рекомендациях, приведенных в конце диссертации, которые бесспорно являются значимыми для практического здравоохранения.

Шестая глава посвящена ЭКО у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. В настоящее время не вызывает сомнения, что наиболее эффективным методом преодоления всех форм бесплодия, в том числе и обусловленного наличием эндометриоза, является ЭКО. Эффективность

программы ЭКО оценивалась у пациенток, стимуляция суперовуляции у которых осуществлялась по короткому протоколу. В качестве непринципиального замечания к этой части исследования хотелось бы отметить отсутствие данных о влиянии схем стимуляции суперовуляции на частоту наступления беременности у пациенток с эндометриозом, в связи с исходным выбором только протоколов с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона. Данный методологический недочет нивелирован в следующем разделе этой же главы диссертации, посвященном изучению редокс-статуса фолликулярной жидкости. В нем автор учитывает влияние как генеза бесплодия, так и схем стимуляции суперовуляции и препаратов, применяемых для анестезии при трансвагинальной пункции ооцитов. Интересные данные получены об увеличении окислительного стресса в фолликулярной жидкости при использовании для стимуляции суперовуляции агонистов гонадотропин релизинг-гормона. Что явилось научным обоснованием для рекомендаций применять у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием коротких схем стимуляции. Подобное предложение, высказанное автором, противоречит мнению некоторых исследователей, которые считают более оптимальным применять при наружном генитальном эндометриозе длинные протоколы стимуляции суперовуляции. В тоже время, есть работы, которые свидетельствуют о большей эффективности именно коротких протоколов у пациенток с эндометриозом.

Дальнейшие исследования были связаны с изучением показателей оксидантно-антиоксидантного профиля фолликулярной жидкости у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Особый интерес представляет проведенный корреляционный анализ параметров фолликулярной жидкости и качества эмбрионов. Автор права, что показатели редокс-статуса фолликулярной жидкости являются перспективными маркерами прогностических критериев развития и имплантационных способностей

эмбриона и могут использоваться в дополнении к традиционным оценкам качества эмбрионов для переноса, основанных на скорости их развития и морфологических особенностях.

Литературный обзор седьмой главы диссертации суммирует данные о возможных осложнениях во время беременности и родов у пациенток с эндометриозом. Представленные собственные результаты о течение беременности у пациенток с верифицированным бесплодием, доказывают возможность наступления самопроизвольной беременности на фоне эндометриоидных кист яичников. У 80% пациенток эндометриоидные кисты были выявлены только во время беременности, причем 31% образований яичников были обнаружены только во время оперативного родоразрешения и являлись «случайной находкой». Приведенные данные о течение беременности у 110 ранее прооперированных пациенток показывают системность автора в отношении ведения бесплодных женщин: от момента обращения к врачу-акушеру гинекологу с проблемой бесплодия, предоперационного обследования, оперативного лечения, прегравидарной подготовки и до этапа ведения беременности. Итогом такой кропотливой работы стало рождение долгожданного ребенка. Такой подход возможен в перинатальных центрах, имеющих в своем составе отделения оперативной хирургии и вспомогательных репродуктивных технологий.

Завершающим разделом диссертации является заключение, из которого логично вытекают выводы и практические рекомендации.

Основные положения работы достаточно полно отражены в 24 опубликованных работах и автореферате. Автореферат полностью отражает содержание работы и ее основные положения.

Заключение

Диссертационная работа Щербаковой Лии Ниязовны «Наружный генитальный эндометриоз и репродуктивный потенциал», является законченной

научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.м.н., профессора Паниной Ольги Борисовны, решает важную медицинскую и социально значимую проблему – восстановление репродуктивной функции у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Диссертация Щербаковой Л.Н. полностью 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 21.04.2016 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.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт Репродуктивной медицины, директор, д.м.н., профессор

 Татьяна Алексеевна Назаренко

Подпись Т.А. Назаренко заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., доцент


 Станислав Владиславович Павлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Тел. +7(495) 531 44 44, e-mail, info@oparina4.ru, Сайт [https:// ncagp.ru](https://ncagp.ru)