

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
и инновационному развитию ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-
стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Минздрава России
д.м.н. профессор Крихели Н.И.



«15» _____ 10

2020 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Щербаковой Лин Нязовны на тему: «Наружный генитальный эндометриоз и репродуктивный потенциал», представленной к защите в диссертационный совет Д208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Важность выполненной работы не вызывает сомнения. Частота эндометриоз-ассоциированного бесплодия на протяжении многих лет остается стабильно высокой. Это подтверждается и данными, приведенным в диссертации: наружный генитальный эндометриоз является ведущей причиной первичного женского бесплодия. Несмотря на огромное количество работ, посвященных проблеме эндометриоза патогенетические механизмы, приводящие к его развитию, остаются до конца не изученными. Также разделяется мнение врачей на счет тактики ведения пациенток с

эндометриоз-ассоциированным бесплодием: хирургами-гинекологами отдается предпочтение лапароскопии для восстановления фертильности, врачи-репродуктологи считают, что наиболее эффективным методом достижения беременности у этой категории пациенток является применение вспомогательных репродуктивных технологий. В данном аспекте чрезвычайно важным является разработка патогенетически обоснованных подходов к лечению пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Решение проблемы заключается в оптимизации ведения таких пациенток, начиная с диагностики причины infertility, определении категории пациенток, которым показана оперативная лапароскопия и выбора тактики в послеоперационном периоде: временных параметров ожидания самопроизвольной беременности, дополнительной гормональной терапии. Безусловно, в позднем репродуктивном возрасте пациенткам с наружным генитальным эндометриозом показано проведение вспомогательных репродуктивных технологий. Успехи репродуктологии позволяют во многих ситуациях преодолеть бесплодие, при этом немаловажным фактором, определяющим успех ЭКО, является сохранность овариального резерва у пациенток. Известно, что оперативное лечение по поводу эндометриоза яичников может приводить к снижению фолликулярного запаса. Однако остается не известным, почему именно удаление эндометриом приводит к таким серьезным последствиям для дальнейшей реализации репродуктивной функции. Таким образом, любые исследования, направленные на преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия, должны приветствоваться.

Данное диссертационное исследование в соответствии с основными направлениями научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

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

В представленной диссертационной работе предложен и научно обоснован новый путь восстановления репродуктивной функции у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

В исследовании применен метод активированным хемилюминесценции для определения радикал-продуцирующей способности перитонеальной жидкости, плазмы крови, фолликулярной жидкости, эндометриодной кисты и ее окружения у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Показано, что изменения в балансе свободных радикалов на системном и локальном уровнях могут играть важное значение в развитии наружного генитального эндометриоза. В результате исследований установлено, что лечение эндометриоза должно быть направлено на восстановление баланса прооксидантов и антиоксидантов. Автором выявлено, что локальный редокс-дисбаланс развивается не только в брюшной полости, но и в яичнике, содержащем эндометриодную кисту, что приводит к истощению фолликулярного запаса. Повреждение яичниковой ткани свободными радикалами подтверждается и исследованиями фолликулярной жидкости пациенток, проходящих лечение в программе ЭКО. В работе впервые показана зависимость оксидантно-антиоксидантных показателей фолликулярной жидкости от применяемых протоколов стимуляции суперовуляции и препаратов, используемых для анестезии трансвагинальной пункции ооцитов.

Диссертационная работа основана на большом клиническом материале, контрольные группы составили пациентки с другими верифицированными формами бесплодия, что позволило определить характерные особенности бесплодия, обусловленного наружным генитальным эндометриозом, и в зависимости от этого обосновать тактику ведения таких пациенток. Примененные оригинальные методики исследования явились основой для новых результатов, полученных в диссертации. Обоснованность и

достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных автором, подтверждаются применением современных методов статистической обработки материала. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Значимость результатов исследования для науки и клинической практики

Несомненна практическая значимость выполненной работы как законченного клинического исследования. Полученные результаты позволили автору обосновать необходимость дифференцированного подхода к ведению пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в зависимости от возраста, показателей овариального резерва, стадии наружного генитального эндометриоза. Было установлено, что шанс наступления самопроизвольной беременности снижался при возрасте женщин более 32 лет, при длительности инфертильности более 3 лет, при двусторонней локализации эндометриодных кист, при удалении эндометриодных кист более 6 см, при сниженных показателях овариального резерва по данным УЗИ и гормонального исследования, выявлении недостаточности кровоснабжения на субэндометриальном и эндометриальном уровнях. Диссертантом показано, что прогностически благоприятными ультразвуковыми критериями наступления самопроизвольной беременности после удаления эндометриодных кист является наличие доминантного фолликула и количество антральных фолликулов более 5.

С целью повышения эффективности восстановления естественной фертильности у пациенток с эндометриозом диссертантом рекомендуется проведение послеоперационной прегравидарной подготовки.

Большой раздел диссертации посвящен изучению особенностей ЭКО при наружном генитальном эндометриозе. Важным итогом данного этапа работы явилось определение предикторов успешности ЭКО. Было показано,

что эффективность ЭКО возрастает у пациенток с I-II стадиями эндометриоза с длительностью бесплодия менее 3 лет, при пункции более 8 ооцитов при переносе витрифицированных эмбрионов.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов

Материалы исследования могут быть использованы практическими врачами акушерами-гинекологами и репродуктологами, поскольку выводы и практические рекомендации содержат четкие указания по алгоритму ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Данные экспериментальной части работы открывают новые перспективы для изучения сигнальных путей, участвующих в поддержании свободно-радикального баланса и разработки таргетной терапии эндометриоза.

Результаты проведенной работы внедрены в практику Центра планирования семьи и репродукции Департамента Здравоохранения г.Москвы, Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Сформулированные в работе теоретические сведения рекомендовано внедрить в образовательные программы студентов, ординаторов, аспирантов и слушателей дополнительного образования по специальности акушерство и гинекология не только на кафедре акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», но и в других вузах.

Оценка содержания работы

Рецензируемая работа написана монографическим стилем на 299 страницах и содержит введение, материал и методы исследования, шесть глав с результатами собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы. Литературный обзор предваряет каждую из глав собственных результатов исследования и

посвящен анализу отечественной и зарубежной литературы по проблеме, описываемой в соответствующем разделе диссертации. Библиографический указатель представлен 392 работами, из которых 111 отечественных и 281 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 64 рисунками и 38 таблицами.

Во введении автор описывает цель, задачи исследования, обосновывает актуальность проблемы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Особый интерес представляет раздел методология и методика исследований, в которой диссертант подробно излагает дизайн исследования, обосновывает последовательность проведенных исследований, указывает, что явилось предпосылкой для того или иного этапа исследования. Каждая глава диссертации является законченным разделом работы, содержит литературный обзор, материалы и методы, результаты и их в. Литературный обзор, предвосхищающий собственные результаты в каждой главе диссертации, выстроен логически, описывает патогенетические механизмы развития как наружного генитального эндометриоза в целом, так и отдельно эндометриоз-ассоциированного бесплодия, описывает медикаментозные, хирургические методы лечения эндометриоза, возможности вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности.

Описание собственных результатов исследований автор начинает с ретроспективного анализа, в ходе которого была показана недостаточная информативность рутинных методов для обнаружения наружного генитального эндометриоза и предложены неинвазивные диагностические методы, которые с высокой вероятностью могут определить наличие даже малых форм эндометриоза.

Диссертантом проведена большая часть экспериментальных исследований, направленных на определение окислительно-антиоксидантных взаимоотношений на локальном и системном уровнях. Автором предложен патогенез развития тяжелых форм эндометриоза, в основе которого лежит

развитие редуцтазного стресса, позволяющего избежать гибели клеткам с поврежденной ДНК. Эти новые интересные данные, полученные для наружного генитального эндометриоза, отражают и общемировую тенденцию: в настоящее время повышению уровня антиоксидантов большое значение уделяется в развитии онкологических заболеваний. Автором рассмотрены свободно-радикальные изменения, происходящие в яичнике с эндометриодной кистой. Показано, что с увеличением размеров эндометриомы отмечается повышение прооксидантной активности в содержимом эндометриодной кисты и снижением антиоксидантной защиты в яичнике. Автором предполагается, что вследствие недостатка активности антиоксидантных ферментов активные формы кислорода оказывают повреждающее действие на фолликулярный запас яичника. Повреждение яичниковой ткани свободными радикалами подтверждается и исследованиями фолликулярной жидкости пациенток, проходящих лечение в программе ЭКО. Окислительный стресс, развивающийся в микроокружении ооцита, у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием был сопоставим с пациентками с поздним репродуктивным возрастом, хотя ранее считалось, что в наибольшей степени повышение уровня оксидантного стресса характерно именно в пожилом возрасте.

Все эти данные явились научным обоснованием выбором тактики ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом, о чем подробно описывается в следующих главах диссертации. Автор четко и доказательно с применением методов современной статистики выявил приоритетно важные факторы, определяющие возможность наступления самопроизвольной беременности, а также предикторы успешности ЭКО у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, предложенные автором, логичны, просты и понятны, не содержат многоступенчатых комбинаций. В диссертации нет уклона только на хирургическое лечение бесплодия или только использование ЭКО. Автор аргументированно обосновывает в каких

ситуациях какой метод лечения является более предпочтительным. Эффективность лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия, приводимая автором, достаточно высокая и соответствует общемировым стандартам. Но автор не остановился только на анализе частоты наступления беременности, но и предложил меры, способные увеличить шанс наступления беременности за счет применения прегравидарной подготовки. Немаловажным является тот факт, что в последующих главах диссертации автор апеллирует к результатам, описанным ранее для выстраивания логических связей, что делает диссертационную работу цельной и системной.

Все полученные данные сравниваются с результатами, представленными в отечественной и зарубежной литературе. Аргументированно обосновываются причины расхождения результатов, по ряду исследований подчеркивается уникальность данных, аналогов которым в настоящее время в литературе нет.

Заключение

Диссертация Щербаковой Лии Ниязовны «Наружный генитальный эндометриоз и репродуктивный потенциал», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.м.н. профессора Паниной Ольги Борисовны, содержит новое решение научно-практической и социальной проблемы восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, имеющее большое значение для акушерства и гинекологии и общества в целом.

Диссертационная работа 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 21.04.2016 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Щербаковой Лии Ниязовны, «Наружный генитальный эндометриоз и репродуктивный потенциал» обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № 10 от «12» октября 2020 года).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Минздрава России, д.м.н., профессор

Игорь Борисович Манухин

Подпись д.м.н. профессора И.Б Манухина заверяю;

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Минздрава России, д.м.н., профессор

Юрий Александрович Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 127473, г.Москва ул. Делегатская д.20 стр.1 тел. (495) 609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru