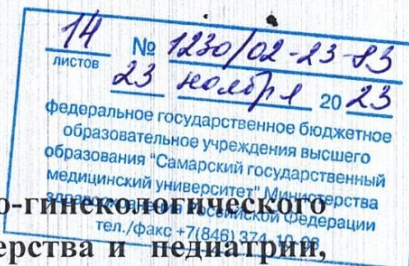


ОТЗЫВ



официального оппонента начальника акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, профессора кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Ермоловой Натальи Викторовны на диссертацию Аравиной Оксаны Романовны на тему: «Оптимизация тактики ведения пациенток с бесплодием и эндометриoidными кистами яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертация Аравиной О.Р. посвящена одной из спорных и активно обсуждаемых проблем сохранения овариального резерва (ОР) у пациенток с эндометриoidными кистами яичников (ЭКЯ) и бесплодием до и после оперативного лечения. Бесплодие – один из главных клинических симптомов генитального эндометриоза. Согласно различным оценкам, распространенность яичниковой формы заболевания составляет 17-44% от всех случаев эндометриоза. В настоящее время отсутствует консенсус по вопросу влияния односторонней и двусторонней эндометриомы на овариальный резерв. Представленная работа является своевременной в связи с сохраняющейся неизменно высокой частотой распространения эндометриоза в структуре гинекологической патологии и бесплодия среди пациенток репродуктивного возраста. Уровень наступления беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), особенно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), у этих пациенток намного ниже по сравнению с малыми формами заболевания. Полагают, что главными причинами неудач ЭКО в таких случаях являются снижение овариального резерва, нарушение рецептивности эндометрия и низкое качество эмбрионов.

Лапароскопическая консервативная хирургия является золотым стандартом лечения эндометриомы, традиционным методом, который может оказать

негативное влияние на овариальный резерв, особенно опасным является повторное хирургическое лечение рецидива опухоли (Ozaki R. et al., 2016; Muzii L. et al., 2015). При цистэктомии овариальный резерв критически уменьшается и не позволяет осуществить репродуктивные планы, а также способствует наступлению ранней менопаузы, развитию остеопороза и ухудшению качества жизни.

Разнообразие доступных методов лечения в сочетании со сложностью этого заболевания приводит к значительной разнородности терапевтических подходов. Общеизвестны преимущества использования длительных курсов гормональной терапии, а также правильного выбора времени обращения к ВРТ ЭКО, играющих важную роль в стратегии преодоления связанного с эндометриозом бесплодия. Очень важным является дооперационный этап, на котором может проводиться персонализированная гормональная терапия. Не менее важным представляется и последующий консервативный этап лечения в процессе подготовки к спонтанной беременности или с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Послеоперационной адъювантной терапией является гормональное лечение. Согласно современным отечественным, американским, канадским и европейским рекомендациям, прогестины относятся к первой линии терапии эндометриоза. Их высокая эффективность и безопасность продемонстрирована в кокрейновских систематических обзорах. В настоящее время доказана эффективность диеногеста, терапевтическая ценность которого эквивалентна агонистам-гонадотропин - релизинг гормонов (аГнРГ) (купирование болевого синдрома, уменьшение количества рецидивов и спаечного процесса, профилактика малигнизации). Исследование V.Muller и соавт. (2017), в котором была проведена оценка эффективности протокола ЭКО после использования в течение 6 месяцев различных типов гормональной ингибирующей терапии у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после лапароскопического удаления эндометриом показало, что диеногест продемонстрировал более высокую комплаентность и эффективность по сравнению с аГнРГ. Кроме того, он

обладает комплексным влиянием на все ключевые звенья патогенеза эндометриоза благодаря выраженному иммуномодулирующему и противовоспалительному эффектам, а так же подавлению неоангиогенеза и пролиферации, индукции апоптоза (Katayama H. et al.,2010;Yamanaka A. et al., 2014; Mabrouk M. et al.,2018). При этом отмечается отсутствие значимых гипоестрогенных и андрогенных побочных эффектов, благоприятный метаболический профиль безопасности и хорошая переносимость Диеногеста (Прилепская В.Н., 2010). Однако, с позиции сохранения ОР проблема лечения пациенток ЭКЯ на послеоперационном этапе требует дальнейшей разработки. Так же как и изучение ответа на стимуляцию овуляции в циклах ВРТ ЭКО при сниженном овариальном резерве.

Учитывая вышесказанное, разрабатываемая в диссертации проблема является, несомненно, актуальной. Целью исследования явилась разработка программы персонифицированного ведения пациенток с бесплодием и ЭКЯ III-IV стадий для восстановления фертильности.

Диссертационная работа выполнена согласно плану комплексной НИР ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России «Проблемы репродуктивного здоровья женщин в различные возрастные периоды и пути их решения» (номер государственной регистрации АААА-А21-121011990153-5).

2. Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа Аравиной О.Р. является целостным самостоятельным научным исследованием. В работе успешно решены поставленные автором задачи. Соискателем проведено комплексное исследование с использованием иммунологических, молекулярно-биологических, иммуногистохимических методик, направленное на уточнение генеза бесплодия у пациенток с эндометриоидным поражением яичников. Автором доказано, что у инфертильных женщин с ЭКЯ III-IV стадий имеет место сниженный овариальный резерв, дисбаланс рецепторов к половым стероидам в эутопическом эндометрии, уменьшение секреции

белков эндометрия, дисбиотические изменения кишечника и влагалища на фоне провоспалительного статуса, успешно коррегируемые с помощью разработанной дифференцированной тактики ведения у 48,9% пациенток в отношении преодоления бесплодия. Впервые для снижения размеров ЭКЯ III-IV стадий и осуществления овариопротекции предложен дооперационный этап, включающий персонифицированную гормональную терапию. Определено влияние хирургического лечения ЭКЯ на овариальный резерв и обоснована необходимость коррекции рецепторной функции эндометрия с целью повышения эффективности лечения бесплодия у женщин с ЭКЯ III-IV стадий. Определена роль прямых и опосредованных влияний рецепторной дисфункции эндометрия в цепи патофизиологических механизмов формирования и исходов лечения бесплодия. Итогом комплексного исследования женщин с ЭКЯ III-IV стадий и бесплодием является разработанная программа дифференцированного ведения пациенток с учетом возможностей использования этапа персонифицированной периоперационной терапии. По результатам исследования получен Патент РФ на изобретение (№2749290), два свидетельства госрегистрации программ для ЭВМ (№2022664156 и №2022666040).

3. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Достоверность результатов и выводов диссертации определяется адекватностью использованных методик, статистических исследований, характером и объемом материала, корректностью цели и задач исследования, которые методически правильно и последовательно представлены к разрешению. Объемы выборок являются репрезентативными, группы сформированы рандомизировано. Работа основана на изучении достаточного клинического материала. Обследованы 182 пациентки в возрасте до 35 лет с наличием впервые

выявленной односторонней эндометриоидной кисты яичника диаметром 4-7 см с использованием современных методов исследования: ультразвуковой, эндоскопический, биохимические и иммунологические методы исследования.

На первом этапе формирования групп проводилось определение клинического состояния женщин, оценивались показатели данных бимануального осмотра, ультразвукового, гормонального профиля, микробиологическое исследование отделяемого кишечника, влагалища и цервикального канала. Проведен анализ гормонального профиля и овариального резерва пациенток (ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, эстрадиол, АМГ в I фазу менструального цикла, прогестерон во II), СА-125, гликоделина в менструальной крови, анализ рецепторного состояния эндометрия ИГХ методом (эстрадиол и прогестерон), цитокины(ИЛ-1 β , ИЛ6) в сыворотке крови.

На втором этапе (дифференцированного лечения) пациентки основной группы были разделены на 1 и 2 группы. Женщины 1 группы (n=49) на первом этапе получали оперативное лечение, заключающееся в лапароскопическом вылушивании кист яичников с иссечением видимых очагов эндометриоза и адгезиолизисом, затем в течение 6 месяцев ожидали спонтанную беременность. Все пациентки 2 группы (n=98), с целью уменьшения предоперационного размера ЭКЯ, выраженности болевого синдрома, который оценивали по визуально-аналоговой шкале оценки боли, и максимального сохранения овариального резерва, в качестве предоперационной подготовки получали лечение аГнРГ (бусерелин по 3,75 мг в/м, однократно, каждые 4 недели, начиная в первые пять дней менструального цикла) в течение 3-х месяцев – 43,9% (43/98) пациенток с выраженным болевым синдромом - или синтетическими прогестагенами (диеногест по 2 мг, ежедневно, перорально) не менее 4-5 месяцев – 56,1% (55/98) с умеренно/слабо выраженным болевым синдромом. При выявлении дисбиоза проводилось лечение с контрольным анализом: для лечения дисбиоза кишечника назначался эубиотик линекс по 2 капсулы, 3 раза в день, в течение 21 дня; для лечения дисбиоза влагалища первоначально применялся нео-пенотран форте по 1 свече во влагалище, 1 раз в день, в течение 7 дней, затем - лактагель по 5 мл,

интравагинально, 1 раз в день, 7 дней. После окончания предоперационной гормонотерапии пациенткам 2 группы проведено оперативное лечение ЭКЯ III-IV стадий, аналогичное 1 группе.

После проведенного хирургического лечения пациентки 2 группы были разделены на три группы в зависимости от овариального резерва и рецепторной активности эндометрия, что определяло персонализированную тактику ведения. Группу 2А составили 40 пациенток со сниженным овариальным резервом по нормативам протокола лечения женского бесплодия (2019 г.) (АМГ не ниже 0,5 и ФСГ не более 10 МЕ/мл) и сохранной рецепторной активностью эндометрия, у которых была выбрана выжидательная тактика в отношении спонтанной беременности. Данным пациенткам в послеоперационном периоде был назначен дидрогестерон в циклическом режиме с целью поддержки II фазы менструально-овариального цикла (в дозе 10 мг 3 раза в день с 11 по 25 дни цикла). При наступлении беременности назначение препарата пролонгировалось с целью снижения риска спонтанного выкидыша. При отсутствии беременности в течение 6 месяцев для лечения бесплодия применялись ВРТ. В группу 2В вошли 43 пациентки также с умеренно сниженным овариальным резервом, но нарушенной рецептивностью эндометрия. Пациентки этой группы после проведенного оперативного лечения получали комплексную терапию, включающую назначение диеногеста по 2 мг ежедневно, 3-4 месяца с целью повышения рецепторной чувствительности эндометрия и блокирования прогрессирования эндометриоза; НПВС - диклофенак 200 мг ежедневно, per rectum, до 1 месяца приема с целью коррекции провоспалительного статуса; для улучшения лимфо- и микроциркуляции, проводимости нервных импульсов, купирования болевого синдрома, уменьшения стресса и выраженности психосоматических реакций с 5-го дня после операции ежедневно в количестве 10 процедур назначалось физиотерапевтическое лечение на аппарате «Андрогин» (удостоверение ФСР №2008/02913 от 05.06.2008, РФ), сочетающим полостную магнитотерапию, центральную цветоритмотерапию, короткоимпульсную электроаналгезию (чрескожную электронейростимуляцию).

Пациентки, у которых в течение 6 месяцев после проведенного послеоперационного комплексного лечения отсутствовала спонтанная беременность, направлялись на лечение бесплодия методами ВРТ. Группу 2С составили 15 пациенток с критически сниженным овариальным резервом после проведенного оперативного лечения (АМГ ниже 0,5 нг/мл) и с нормальной/сниженной рецепторной функцией эндометрия, направленные на лечение бесплодия методом ВРТ с донацией ооцитов.

На третьем этапе пациенткам, не достигшим спонтанной беременности, а также пациенткам группы сравнения проводилось лечение бесплодия методом ВРТ. Стимуляция овуляции в циклах ЭКО проводилась по стандартной методике с помощью длинного протокола стимуляции аГнРГ.

В ходе реализации поставленной цели исследования на четвертом этапе разработана программа дифференцированного ведения инфертильных пациенток с ЭКЯ III-IV стадий.

Достоверность научных положений подтверждается обоснованным выбором корректных методов математической обработки и статистического анализа с применением современных пакетов прикладных программ.

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации последовательно обсуждаются и обосновываются в тексте диссертации, полностью соответствуют ее содержанию.

4.Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Диссертационное исследование вносит вклад в проблему «бесплодие и эндометриоз» путем уточнения патогенеза, разработки критериев дифференциального подхода к лечению, основанного на принципах овариопротекции и нормализации рецептивности эндометрия. Автором показано, что наиболее важными критериями благополучного исхода лечения бесплодия являются сохраненный овариальный резерв, рецепторная функция эндометрия, снижение выраженности провоспалительного статуса и

дисбиоза влагалища, нормализация секреции регуляторных белков эндометрия. Автором разработана программа дифференцированного подхода к лечению женщин с ЭКЯ III-IV стадий и бесплодием, учитывающая в динамике проводимой терапии состояние овариального резерва, рецептивность эндометрия, выраженность провоспалительного состояния, включающая периперационные этапы персонифицированной тактики ведения. Для практического применения предложены метод неинвазивной диагностики ранних форм эндометриоза, программа по тактике, дифференцированному подходу, периперационному лечению пациенток с ЭКЯ III-IV стадий и бесплодием.

Данные диссертации используются в практической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко», лечебно-реабилитационном центре Общества с ограниченной ответственностью «Медгард», а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена по общепринятой форме на 168 страницах машинописного текста. Состоит из 5 глав: введение, обзор литературы, глав собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Фактический материал, отраженный диссертантом в 25 таблицах и 18 рисунках, наглядно иллюстрирует достаточный объем и качество проведенных исследований. Библиографический указатель включает 168 литературных источников, из них 103 отечественных и 65

зарубежных работ.

Введение отражает состояние исследуемой проблемы, в нем четко сформулированы цели и задачи работы, ее новизна, научная и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, внедрении результатов практическое здравоохранение, материалы и методы, используемые в диссертации, дизайн исследования и критерии включения и исключения пациенток с основную и контрольную группы. Отражен личный вклад автора. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология по пунктам 1,4,6.

В I главе (обзор литературы) автор подробно описал имеющиеся в литературе данные с их критическим анализом, сделав при этом акцент на отсутствие единого подхода к механизмам патогенеза ЭКЯ в сочетании с бесплодием и отсутствие высокоэффективных способов сохранения овуляторного резерва при этом заболевании. Навыки работы с литературными данными, умение их анализировать и систематизировать позволили автору четко обосновать актуальность исследования. Глава читается с большим интересом, написана в хорошем литературном стиле, ее отличает обоснованный критический подход к существующим в медицинской науке взглядам по изучаемой проблеме.

В разделе «Материалы и методы исследования» (II глава) представлены этапы проведенного исследования, показан дизайн исследования, дана медико-социальная и клиническая характеристика групп сравнения. Также подробно изложены сведения о методах исследования – ультразвуковых, иммуноферментных, методах молекулярной биологии, гистологических методиках с применением иммуногистохимического метода. Все методы исследования современные, стандартизированы, имеют высокую чувствительность. Особенностью работы является многообразие статистической и математической обработки данных. В работе использованы методы дескриптивной статистики, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA),

рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, эффективность персонифицированного лечения оценивалась показателями размера эффекта терапевтического вмешательства.

В III главе «Результаты собственных исследований» на основе детального анализа обследования пациенток групп сравнения определена выраженность клинических проявлений, оценен исходный овариальный резерв, изучены иммуногистохимические и ультразвуковые особенности эутопического эндометрия, определены уровни секреторных белков эндометрия (гликоделина) и провоспалительных цитокинов сыворотки крови, выявлена частота встречаемости дисбиоза кишечника, влагалища и цервикального канала.

Перечисленные параметры послужили основой для выработки дифференцированного подхода к ведению пациенток. Определение состояния овариального резерва, рецепторного статуса и секреторной функции эндометрия совместно с провоспалительным статусом (оценка цитокинов крови) в динамике позволило корректировать тактику лечения на каждом этапе в зависимости от индивидуальных показателей.

В диссертационном исследовании обсуждено влияние хирургического лечения эндометриоидных кист яичников на овариальный резерв и обоснована необходимость коррекции рецепторной функции эутопического эндометрия с целью повышения эффективности лечения бесплодия у женщин с эндометриоидными кистами яичников III-IV стадий. Определена роль прямых и опосредованных влияний рецепторной дисфункции эутопического эндометрия в цепи патофизиологических механизмов формирования и исходов лечения бесплодия.

Указанные параметры персонализации преодоления infertility составили алгоритм ведения и легли в основу программ для ЭВМ: «Периоперационное лечение у пациенток с эндометриоидными кистами яичников III-IV стадий и бесплодием» и «Тактика и дифференцированный подход к

ведению пациенток с эндометриоидными кистами яичников III-IV стадий и бесплодием».

Кроме этого, по итогам результатов анализа клинической характеристики, лабораторно-инструментальной диагностики в динамике наблюдения, в частности характеристики овариального резерва, гормонального статуса, состояния рецептивности эндометрия, биоценоза кишечника и влагалища в ходе различных подходов к лечению была сформирована программа дифференцированного ведения инфертильных пациенток с эндометриоидными кистами яичников III-IV стадий.

Отдельная подглава посвящена исследованию микроценоза кишечника, влагалища, цервикального канала и коррекции выявленного дисбиоза у пациенток исследуемых групп, что отражает современное перспективное направление в разработке новых патогенетически обоснованных методов лечения эндометриоза. Глава иллюстрирована информативными рисунками.

По сравнению с пациентками без индивидуального подхода к тактике преодоления бесплодия эффективность дифференцированного подхода к ведению инфертильных женщин с ЭКЯ III-IV стадий подтверждается увеличением частоты наступления беременности (32,7% vs 48,9% соответственно, $p=0,04$) и увеличением частоты родов живым плодом (26,5% vs 45,9%, $p=0,03$).

В заключении обсуждаются все полученные результаты проведенного исследования и их сопоставление с данными других авторов. Диссертация представляется как логически выстроенное целое, решающее важную научно-практическую задачу. Для практического здравоохранения важно то, что с применением способа диагностики малых форм эндометриоза (патент РФ), разработанных программ для ЭВМ, можно систематизировать результаты обследования и делать объективные клинические заключения для выработки адекватной врачебной тактики.

Выводы и научные положения обоснованы и конкретны, полностью отвечают задачам исследования, базируются на полученных результатах. Практические рекомендации вытекают из полученных данных.

Содержание диссертационной работы в полной мере изложено в 14 печатных публикациях, в том числе 8, в изданиях рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. 3 статьи в журналах, входящих в международную базу Scopus. Получен 1 патент на изобретение и 2 свидетельства на программы для ЭВМ. Основные результаты диссертационной работы представлены на областных, федеральных конференциях и семинарах.

В диссертации имеются некоторые стилистические и грамматические неточности и некорректные выражения, которые не влияют на значимость работы. Дизайн исследования представляется довольно сложным, хотя в полной мере отвечает цели и задачам, поставленным в исследовании. Принципиальных замечаний нет. Однако, хотелось бы отметить, что 1. дооперационный этап гормональной терапии при ЭКЯ III-IV стадий в когорте пациенток с впервые выявленными опухолеподобными заболеваниями даже при отрицательных онкомаркерах представляется весьма сложным и проблематичным с позиций онконастороженности.

2. Режимы использования послеоперационной гормональной терапии, в частности Дидрогестерон 11-25 день менструального цикла 30 мг/сутки в предгравидарной подготовке, как и назначение Диеногеста 2 мг/сутки на 3-4 месяца представляются сомнительными в плане получения ожидаемого в данной ситуации эффекта.

3. Практические рекомендации не имеют четкой последовательности действий и носят описательный характер.

В плане дискуссии хотелось бы задать диссертанту несколько вопросов:

1. Чем можно объяснить тот факт, что в группах с персонифицированным патогенетическим лечением пациенток практически в 81-87% случаев все же пришлось использовать программы ВРТ ЭКО?

2. Чем мотивированы режимы назначения послеоперационной гормональной терапии и временные рамки их применения?

3. Какие потенциально возможные подходы к преодолению бесплодия Вы рекомендуете использовать у пациенток с неудачами реализации репродуктивной функции и ЭКЯ тяжелых стадий у больных в контексте предложенного дифференцированного подхода к ведению?

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан согласно требованиям ВАК, полностью соответствует тексту диссертации и отражает ее основные положения и выводы.

7. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Диссертационная работа Аравиной Оксаны Романовны на тему: «Оптимизация тактики ведения пациенток с бесплодием и эндометриоидными кистами яичников», выполненная под руководством д.м.н., доцента Калинкиной О.Б., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология, является законченной научной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне и содержит новые научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной научной задачи (повышение результативности лечения пациенток с бесплодием и эндометриоидными кистами яичников), имеющей существенное значение для гинекологии, которая по актуальности, новизне, методическим подходам, научной и практической значимости соответствует требованиям предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 в ред. постановления Правительства РФ от 18.03.2023 №415), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени

кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – «Акушерство и гинекология».

Начальник акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, доктор медицинских наук, доцент

Наталья Викторовна Ермолова

« 07 » ноября 2023г.

Подпись Н.В. Ермоловой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор



Сапронова Н.Г.

344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29. Телефон: +7 (863) 250-42-00

Официальный сайт: www.rostgmu.ru, E-mail: okt@rostgmu.ru, secretary@rniiap.ru

С ответом ознакомлена

23.11.23г.