

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу Зинган Штефана на тему «Преодоление женского бесплодия при инфильтративных формах эндометриоза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Известно, что преодоление бесплодия у больных с инфильтративными формами эндометриоза в настоящий момент остается актуальной проблемой. Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) практически всегда ассоциируется с выраженным болевым синдромом, однако его влияние на фертильность до сих пор представляется до конца неясным. По этой причине всех инфертильных женщин с инфильтративными формами эндометриоза при наличии у них приоритета достижения беременности по мнению некоторых авторов следует вести как пациенток с необъяснимым бесплодием. Это означает, что в случаях отсутствия необходимости в незамедлительном хирургическом лечении инфильтративного эндометриоза из-за выраженного болевого синдрома и симптоматики смежных органов, вовлеченных в патологический процесс, «первой линией» мероприятий по достижению беременности у женщин с данной формой эндометриоза, как это и практикуется при необъяснимом бесплодии, должна выступать процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Также следует принять во внимание, что сами по себе операции по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза, в особенности при авансированных стадиях заболевания (при вовлечении в процесс стенки прямой и сигмовидной кишки, параметриев и мочеточников), в техническом

исполнении являются более сложными, чем операции, выполняемые при других формах генитального эндометриоза. При этом риск осложнений во время хирургического лечения заметно выше и осложнения оказываются более тяжелыми, чем при эксцизии эндометриоидных очагов других локализаций. Удаление очагов ГИЭ может повлечь за собой такие ранние осложнения, как каловый перитонит, тазовый абсцесс, кровотечение, повреждение мочеточников и мочевого пузыря, а также более поздние осложнения в виде образования ректовагинальной фистулы, уретрального и ректального стеноза или серьезного неврологического ухудшения функций мочевого пузыря и прямой кишки. По различным данным, общая частота такого рода осложнений после хирургического лечения ГИЭ колеблется от 6 до 42,9%. Очевидно, что данный факт можно рассматривать как еще один аргумент к стартовому использованию для лечения бесплодия у рассматриваемого контингента больных именно ЭКО, а не хирургических методов.

Тем не менее, можно ожидать, что у определенного числа инфертильных женщин с ГИЭ, стартовое использование ЭКО, выполненное не менее чем в 2 попытках, не приведет к преодолению бесплодия. Такие ситуации следует рассматривать как показание к хирургическому лечению с учетом его возможного позитивного влияния на фертильность.

Целесообразность включения в общий алгоритм лечения бесплодия при ГИЭ хирургических методов подтверждается наблюдениями, согласно которым удаление патологических очагов сопровождается наступлением спонтанной беременности в послеоперационном периоде у части пациенток (от 10 до 30%), которые в анамнезе имели неудачные попытки ЭКО. Кроме того, есть сообщения, что хирургическое лечение ГИЭ, назначаемое в качестве подготовки к ЭКО, улучшает клинические исходы данной процедуры, выполняемой в ургентном режиме, т.е. в ближайшие сроки после проведенной операции.

С учетом того, что хирургическое лечение ГИЭ, рекомендуемое после безуспешного стартового применения ЭКО, можно рассматривать как способ, повышающий вероятность наступления самостоятельной беременности, и как подготовку к выполнению urgentного повторного ЭКО, проведение оперативного лечения представляется целесообразным.

По данным мировой литературы до сих пор существуют много контраверсий о выборе оптимального метода преодоления бесплодия у данной категории пациенток. Анализируя результаты исследования последних лет, мнение ведущих специалистов делятся на два кластера, адепты хирургического лечения и адепты вспомогательных репродуктивных технологий, рассматривающие каждый из методов как терапию «первой линии» в преодолении бесплодия, ассоциированного с инфильтративными формами эндометриоза. Однако общепринятых алгоритмов преодоления бесплодия при инфильтративных формах эндометриоза до сих пор не существует. Таким образом, подобное исследование представляется актуальным и имеющим важное практическое значение.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе Зинган Штефана, поддерживается достаточным объемом клинического материала, сопоставимостью групп включенных пациентов, продуманным дизайном исследования, а также применением современных лабораторно-инструментальных методов для оценки исследуемых параметров.

Все примененные методики научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна обоснована тем, что впервые было произведено сравнение частоты наступления беременности после хирургического лечения ГИЭ лапароскопическим и робот-ассистированным доступом. На основании проводимых исследований, была оценена эффективность роботизированного хирургического комплекса «da Vinci», как этап подготовки к ЭКО при ГИЭ. Анализируя полученные данные, был разработан алгоритм ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с инфильтративными формами эндометриоза различной степени распространения. Было отмечено, что должен быть «командный подход» при принятии решения о хирургическом лечении пациенток с бесплодием, ассоциированным с инфильтративными формами эндометриоза, с привлечением хирурга-эндоскописта, репродуктолога, врача УЗ-диагностики, а также эндокринолога.

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

Объем исследования представляется достаточным для получения достоверных данных, а методологическая часть работы соответствует основным требованиям научного исследования. Диссертационная работа Зинган Штефана выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет значение для решения актуальных проблем репродуктологии и является серьезным вкладом в науку и практику.

Достоинством работы является проведенная оценка зависимости результатов частоты наступления беременности от локализации и фенотипа эндометриоидного инфильтрата.

Полученные результаты предоставляют убедительные аргументы в пользу применения хирургических методов лечения с целью купирования болевого синдрома при ГИЭ. Также автор диссертационной работы обращает внимание на негативное влияние инфильтративного эндометриоза на параметры фолликулогенеза в программах ЭКО и подчеркивает целесообразность использования активной тактики ведения пациенток.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация имеет традиционное построение, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническую характеристику обследованных больных, главу результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель использованной литературы. Текст работы занимает 98 машинописных страниц. Текст работы иллюстрирован 9 таблицами и 26 рисунками. Библиография включает 203 литературных источника, в том числе 50 на русском и 153 на английском языках.

В разделе «Введение» диссертант аргументировано обосновывает актуальность, новизну и практическую значимость выполненного исследования, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Бесплодие при инфильтративных формах паружного генитального эндометриоза (обзор литературы)» представлены основные проблемы снижения фертильности у пациенток с инфильтративными формами эндометриоза. Описаны методы, алгоритм и этапы хирургического лечения. Также диссертант дает представление об особенностях хирургического лечения на роботической установке «da Vinci». В главе также освещены вопросы преодоления бесплодия при инфильтративных формах эндометриоза, представлены клинические стратегии, используемые на

сегодняшний день с целью достижения беременности и целесообразность их применения на основании опыта российских и зарубежных коллег.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» проанализированы и описаны основные параметры, характеризующие женщин, которые явились объектом исследования, а именно 146 пациенток, которым было проведено хирургическое лечение в связи с бесплодием, ассоциированным с тяжелым инфильтративным эндометриозом. Из них 79 пациенткам выполнено оперативное лечение лапароскопическим доступом, 67 пациенткам - робот-ассистированным доступом.

Во время оперативного лечения у всех больных оценивался фенотип эндометриоза и его степень распространения. Таким образом, все 146 пациенток были разделены на две группы: 1-я группа – 79 женщин с ретроцервикальным эндометриоидным инфильтратом с или без НГЭ; 2-я группа – 67 женщин с перитонеальным эндометриоидным инфильтратом в сочетании или при отсутствии НГЭ. Основные группы в свою очередь были разделены на две подгруппы в зависимости от состояния маточных труб. Дано подробное описание критериев включения в исследование, указаны особенности стимуляции в группах, в полном объеме охарактеризованы методы обследования, применение которых позволило получить данные, необходимые для обоснования всех сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Глава 3 «Клиническая характеристика обследованных больных» предоставляет результаты ретро- и проспективного исследования 146 инфертильных женщин с эндометриозом и анализ таких параметров как возраст, особенности менструальной функции, наличие сопутствующих заболеваний и характеристика применённых ранее методов хирургического лечения. Представлены результаты эффективности хирургического лечения тяжелых форм эндометриоза для реализации репродуктивной функции пациенток с ретроцервикальным и перитонеальным эндометриоидным

инфильтратами, а также проанализированы результаты при использовании лапароскопического и робот-ассистированного доступов, оказывающие влияние на восстановлении естественной фертильности и на результаты вспомогательных репродуктивных технологий. Автор делает вывод, что эффективность восстановления естественной фертильности у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза зависит от локализации эндометриоидного инфильтрата и не зависит от хирургического доступа, в то время как эффективность методов ВРТ не зависит ни от локализации эндометриоидного инфильтрата ни от доступа, применяемого при оперативном вмешательстве.

В главе «Обсуждение результатов исследования» проводится подробное обсуждение полученных результатов и их сопоставление с литературными данными. Автор диссертационной работы подчеркивает, что хирургическое лечение лапароскопическим и робот-ассистированным доступом является эффективным в преодолении бесплодия, а также в купировании болевого синдрома у пациенток с инфильтративными формами эндометриоза, однако, общая частота операционных осложнений достоверно ниже при робот-ассистированном доступе. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование, успешно решившее актуальную научно-практическую проблему улучшить репродуктивные результаты у женщин с бесплодием, ассоциированным с различными формами инфильтративного эндометриоза.

В диссертационном исследовании также представлены выводы и практические рекомендации, которые полностью соответствуют поставленным в диссертации цели и задачам, логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации сформулированы конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике центров, занимающихся лечением

бесплодия с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий, а также центров, осуществляющих хирургическое лечение бесплодия, ассоциированного с тяжелыми формами эндометриоза.

При итоговой характеристике выполненной диссертации следует отметить четкую постановку задач исследования, грамотный отбор профильных больных, методологически правильное выполнение работы. Однако, следует отметить достаточно большое количество синтаксических и пунктуационных ошибок в тексте, неточности в формулировке практических рекомендаций.

Результаты исследования достаточно полно представлены в 5 публикациях в отечественных журналах, 4 из них - входящих в перечень изданий, рекомендуемых для опубликования результатов диссертаций. Имеет место полное соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Зинган Штефана на тему «Преодоление женского бесплодия при инфильтративных формах эндометриоза» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – улучшение репродуктивных результатов у женщин с бесплодием, ассоциированным с различными формами инфильтративного эндометриоза, после оперативного лечения лапароскопическим и робот-ассистированным доступами, что имеет существенное значение для гинекологии и репродуктологии.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Зинган Штефана соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №



842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. № 335 и от 28.08.2017 г. №1024) предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела эндокринологии репродукции  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта»

Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации

профессор РАН, доктор медицинских наук,

профессор

(специальность: 14.01.01 –

Акушерство и гинекология)

199034, г. Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, д. 3

Телефон: 8 (812) 325-32

E-mail: iagmail@ott.ru

Ярмолинская Мария Игоревна

Подпись проф.Р.

Ученый секретарь Ф

институт акушерства и

Министерства науки и вы.

Российской Федерации

кандидат медицинских наук

Ярмолинская Мария Игоревна

«21» октября 2019 года