

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Оразова Мекана Рахимбердыевича на диссертационную работу
Ахмедовой Саиды Рафиковны на тему: «Репродуктивные прогнозы при
лечении бесплодия у женщин с эндометриозом», представленную
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Проблема фертильности у больных с эндометриозом не просто актуальна, но так же загадочна, как и сам эндометриоз. Эндометриоз до сих пор остается феноменом, «Мона Лиза» скрывающим свое истинное лицо, и нет ничего удивительного в том, что это патологическое состояние остается «болезнью загадок и предположений». «Проблемой - внутри проблемы» оказывается инфертильность на фоне эндометриоза с радикально различными путями ее преодоления. Гипотезы о том, что эндометриоз приводит к бесплодию или снижает фертильность, остаются противоречивыми. К настоящему времени в мире нет единого мнения относительно того, что представляет собой инфертильность при эндометриозе — причину или следствие.

Несмотря на многочисленность исследований, посвященных патогенезу эндометриоза, в которых авторы пытаются вскрыть самые тонкие, ультраструктурные и биохимические механизмы этой болезни-загадки, механизмы формирования и эндометриоза, и бесплодия при эндометриозе до сих пор неоднозначны.

Но понимание патогенеза любого заболевания или состояния – это не банальное и хаотичное перечисление возможных факторов, а логичная и доказанная последовательность звеньев всего патологического процесса. К сожалению, сегодня такую последовательность для эндометриоза и тем более эндометриоз-ассоциированного бесплодия представить все еще невозможно – слишком много «белых пятен» и контраверсионных результатов.

Следует констатировать тот факт, что одной из ведущих причин репродуктивных неудач у женщин — эндометриоз, частота которого у бездетных пациенток достигает 25–50%.

С другой стороны, актуальность проблемы в том, что лечение и динамическое наблюдение женщин с бесплодием на фоне эндометриоза также до настоящего времени продолжает оставаться одной из острых проблем современной гинекологии. Важность данной проблемы обусловлена не только значительной распространенностью этой патологии в популяции, но и с негативными функциональными и структурными изменениями в репродуктивной системе женщин с эндометриозом. По данным разных авторов, частота бесплодия у женщин с эндометриозом может достигать 55–75%. Каждая 3-я пациентка, обращающаяся в центр вспомогательных репродуктивных технологий для проведения экстракорпорального оплодотворения, имеет наружный генитальный эндометриоз.

Несмотря на доказанность взаимосвязи бесплодия и наружного генитального эндометриоза, на сегодняшний день нет четких диагностических критериев для прогнозирования эффективности лечения бесплодия при наружном генитальном эндометриозе, механизм развития бесплодия до конца не раскрыт. Общеизвестная методика комплексного подхода в восстановлении фертильности с применением хирургического и гормонального воздействия на пациенток приводит к восстановлению естественной фертильности в 15–40% случаев и с каждым последующим годом этот показатель снижается на 4–5%.

Предметом острых научных дискуссий является эффективность лекарственной терапии в послеоперационном периоде для профилактики рецидивирования наружного генитального эндометриоза. Так, в отношении профилактики рецидива в исследованиях была доказана безопасность и эффективность послеоперационной терапии диеногестом в дозе 2 мг в течение 12 мес. Кумулятивная частота рецидивов составила 1,8% в течение 41 мес. наблюдения, что значительно ниже показателей, полученных после терапии КОК и

использовании левоноргестрел-внутриматочной системы. Однако имеется и контраверсионное мнение: послеоперационная лекарственная терапия может задерживать, но не предотвращать рецидивы. Кальцитриол регулирует транскрипцию около 3% всего генома человека. «Неклассическое» действие кальцитриола проявляется в торможении клеточной пролиферации и замедлении процессов сосудобразования, а также отмечены противоопухолевый, антигипертензивный, противовоспалительный, антибактериальный и много других биологических эффектов, которые оказывают регулирующее действие на иммунные клетки, и системный воспалительный ответ, являющийся одним из основных звеньев патогенеза эндометриоза.

Наличие у пациентки наружного генитального эндометриоза является сложной и многогранной проблемой для практикующего врача при выборе тактики ведения, особенно при наличии бесплодия и сниженного овариального резерва. Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план длительного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств с индивидуальным подходом в каждом конкретном случае.

Вместе с тем нет и тени сомнений в том, что тактика ведения женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием должна быть, не только индивидуализирована, но и максимально персонифицирована.

Поэтому исследование Ахмедовой Саиды Рафиковны, целью которого явилось повысить эффективность лечения и восстановить репродуктивную функцию у пациенток с наружным генитальным эндометриозом путем применения комплексного оперативного и дальнейшего консервативного лечения с длительным динамическим наблюдением, является чрезвычайно актуальным и представляет как теоретический, так и практический интерес.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций

Основные положения научной работы аргументированы и достоверно отражают суть выполненного исследования, не вызывая возражений. Выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы и конкретны, вытекают из полученных автором данных, раскрывают цель исследования и поставленные задачи. Практические рекомендации обоснованы и подтверждены результатами исследования.

Выдвинутые автором тезисы о существовании взаимосвязи между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, рецептора VEGF-R1 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости и сниженным уровнем витамина D, определяющим степень и тяжесть клинических проявлений при наружном генитальном эндометриозе и развитие бесплодия, подтверждаются эффективностью лечения симптомов эндометриоза, сохранением овариального резерва и способности к зачатию, увеличением продолжительности безрецидивного периода на фоне комплексной терапии, включающей хирургическое вмешательство и консервативное лечение с коррекцией уровня 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови.

Анализ полученных результатов, проведен с использованием адекватных поставленным задачам методов статистического анализа, с учетом условий и ограничений их применения, что определяет достоверность выводов и обоснованность практических рекомендаций.

Результаты диссертационного исследования были доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях.

Научная новизна исследования

Новизна данного исследования состоит в том, что автором были расширены представления о роли 25-гидроксикальциферола в патогенезе infertility, ассоциированной с эндометриозом.

Автором показана высокая распространенность низкого содержания 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у пациенток с эндометриозом и бесплодием, обратившихся за лечением в гинекологические отделения.

Одновременно со стандартными методами исследования иммунологическое обследование позволило доказать зависимость показателей цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в сыворотке крови и перитонеальной жидкости от различных схем ведения пациенток, что играет определенную роль в повышении фертильности у женщин с эндометриозом.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных диагностических методов.

Выявленная взаимосвязь между уровнем 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови и степенью проявления клинических симптомов наружного генитального эндометриоза, функциональную активность яичников и их репродуктивный потенциал позволила эффективно использовать разработанную автором схему дифференцированного подхода к ведению пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза.

Значение выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, для науки и практики.

Результаты проведенного исследования, практические рекомендации и выводы представляют несомненный интерес для медицинских организаций, оказывающих гинекологическую помощь женщинам на этапах обследования, лечения, диспансерного наблюдения. В материалах диссертации Ахмедовой С.Р. представлены результаты, позволившие систематизировать и расширить область знаний, касающихся изменений уровня 25-гидроксикальциферола у пациенток с эндометриозом, подтверждения его влияния на эффективность лечения и фертильность.

Материалы диссертационной работы могут также использоваться в учебном процессе медицинских вузов при проведении семинаров и чтении

лекций для студентов и врачей, обучающихся в системе последипломного образования.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Ахмедовой С.Р. изложена и оформлена в научном стиле на 103 страницах машинописного текста с наглядной иллюстрацией хода исследования и полученных результатов в виде 9 рисунков и 11 таблиц.

В обзоре литературы отражена актуальность проведенного исследования, освещены основные вопросы infertility, ассоциированной с эндометриозом. Автором подробно изучены, структурированы и последовательно изложены данные современных и фундаментальных литературных источников, системный анализ которых позволил четко сформулировать цель, определить задачи исследования, обосновать его актуальность, научную новизну и практическую значимость полученных результатов.

Как и полагается, обзор литературы написан в контраверсионном стиле. Изучив литературные источники и сопоставив патогенез развития эндометриоза, автор предположил, что применение препарата с доказанным антипролиферативным, противовоспалительным и иммуномодулирующим воздействиями, коим обладает витамин D, может быть полезным дополнением к традиционному ведению пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза.

Во второй главе представлены материалы и методы ключевых этапов исследования. В исследование включено 240 пациенток с бесплодием, получивших оперативное лечение эндометриоза. Обследованные были рандомизированно разделены на 4 равные группы с дифференциальными методами послеоперационного консервативного ведения, в двух из которых проводилась коррекция содержания 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови. Обследование проводилось поэтапно. Всем пациенткам проводились общеклинические лабораторные и инструментальные исследования в соответствии нозологии имеющейся патологии. Помимо рутинных методов определяли концентрацию 25-гидроксикальциферола в динамике, проводили иммунологическое обследование сыворотки крови и перитонеальной жидкости. Эф-

эффективность проводимого комплексного лечения оценивалась путем подсчета общего количества наступивших беременностей у пациенток в течение 1 года после лапароскопической операции в 1-ой и 2-ой группах или после отмены диеногеста в 3-й и 4-й группах. Так же подробно описаны используемые методы исследования, аргументировано сформулированы критерии включения и исключения.

В третьей главе (результаты и их обсуждение) автором подробно рассматриваются анамнестические данные обследованных женщин (в том числе акушерский и гинекологический анамнез), а также особенности течения наружного генитального эндометриоза, данные ультразвуковых и гистологических методов исследования. На основании этого автором делается вывод о степени тяжести патологии и статистической сопоставимости всех признаков в обследованных группах, что делает возможным сравнить эффективность применяемых в дальнейшем методов ведения пациенток.

В этой же главе автором подробно проводится исследование статуса витамина D в обследованных группах, эффективность лечения осложнений, связанных с эндометриозом, степень восстановления фертильности. Подробно автором описаны изменения показателей цитокинового статуса и факторов неоангиогенеза при различных вариантах терапии на фоне дефицита витамина D и его коррекции. Выявлена патогенетическая взаимосвязь повышения уровня провоспалительных цитокинов со сниженным уровнем 25-гидроксикальциферола, которая может быть звеном, определяющим степень и тяжесть клинических проявлений при НГЭ. Коррекция дефицита 25-гидроксикальциферола в сочетании с диеногестом сопровождается наиболее значимым снижением уровня провоспалительных цитокинов и рецептора I к сосудисто-эндотелиальному фактору роста, что определило более выраженную клиническую и репродуктивную эффективность у этой группы пациенток.

В заключении автором проведено обсуждение полученных результатов, сравнение с группами с традиционным ведением пациенток с бесплоди-

ем на фоне эндометриоза, показано преимущество коррекции уровня 25-гидроксикальциферола.

Диссертационная работа имеет внутреннее единство, отражает большой личный вклад соискателя. Рукопись завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследования, научно обоснованы и содержат признаки новизны.

Материалы диссертации нашли отражение в 7 опубликованных работах, из которых 3 работы в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 1 статья – в издании, индексируемом в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus. что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и вытекают из полученных автором результатов, полностью раскрывая поставленные задачи исследования, и имеют научно-практическое значение. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Автореферат диссертации составлен наглядно с акцентом на полученные результаты исследования и в полном объеме отражает материалы диссертационной работы. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Заключение. Диссертационная работа Ахмедовой Саиды Рафиковны на тему: «Репродуктивные прогнозы при лечении бесплодия у женщин с эндометриозом» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании проведенного исследования, содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – повышение эффективности лечения бесплодия у женщин с эндометриозом, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного прави-

тельством Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:
профессор кафедры акуше
с курсом перинатологии Ф
государственного автоном
образовательного учрежде
образования «Российский
дружбы народов» Минобр
доктор медицинских наук
(специальность: 14.01.01 -
и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. М.Р
Ученый секретарь Федера
автономного образовате
высшего образования «Ро
дружбы народов»
доктор физико-математич

117198, г. Москва, ул. Ми
Телефон: 8 (495) 434-73-0
E-mail: rector@rudn.ru

29.03.21г.