

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Унанян Ара Леонидовича 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**

Эндометриоз является одной из актуальных проблем современной медицины, оставаясь в ряду самых загадочных и труднообъяснимых заболеваний, «болезнью теорий», наиболее частой причиной репродуктивных нарушений у женщин. Репродуктивные нарушения (бесплодие, невынашивание беременности, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения) являются актуальной проблемой современной гинекологии.

Вопросы, выясняющие причины и патогенез бесплодия на фоне наружного генитального эндометриоза – одного из самых распространенных форм заболеваний у женщин фертильного возраста, все еще недостаточно изучены, в них остается много неуточненного и дискуссионного. Заслуживают внимания данные ряда авторов, утверждающих, что хроническое воспаление в рамках эндометриоза является основной причиной бесплодия и нарушения менструального цикла. Бесплодие при эндометриозе обусловлено такими факторами, как нарушение транспортной функции маточных труб; нарушение функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники; развитие аутоиммунной реакции; перитонеальным фактором (периовариальные спайки и сращения). Развитие аутоиммунных реакций приводит к инактивации сперматозоидов – перитонеальная жидкость больных эндометриозом обуславливает нарушения функциональной активности сперматозоидов путем фагоцитирования сперматозоидов макрофагами.

Понятно следующее: повторное оперативное лечение по поводу рецидива заболевания истощает и без того сниженный овариальный резерв. Поэтому современный подход к обоснованию выбора тактики ведения пациенток в рам-

ках концепции профилактики рецидива наружного генитального эндометриоза предусматривает поиск эффективной комбинации хирургического лечения и гормонотерапии для возобновления способности к зачатию и вынашиванию беременности с выработкой плана длительного диспансерного наблюдения пациенток с максимальным использованием медикаментозных препаратов и устранения повторных эндохирургических вмешательств. Исследования последних лет доказывают большую роль ко-факторов стероидогенеза, к которым относится 25-гидроксикальциферол, во многих патофизиологических процессах, т.к. он имеет противовоспалительные, иммуномодулирующие, гормоноподобные свойства.

Учитывая патогенетические особенности снижения фертильности на фоне наружного генитального эндометриоза, описанную в большинстве источников связь низкого уровня витамина D с развитием и тяжестью течения генитального эндометриоза, тематику данного диссертационного исследования Ахмедовой С.Р., направленного на поиск и развитие медицинской стратегии, направленной на повышение эффективности лечения и восстановления репродуктивной функции у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, можно считать актуальной и представляющей большой научный и практический интерес.

#### **Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования**

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные диссертантом в процессе исследования, научно обоснованы, логически исходят из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Выдвинутые автором тезисы о зависимости показателей цитокинового баланса и маркеров неоангиогенеза от дефицита 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у женщин с наружным генитальным эндометриозом подтверждается клинической эффективностью разработанной схемы терапии бесплодия и частоты рецидивов заболевания, включающей в себя контроль и коррекцию уровня витамина D.

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, которые доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях.

### **Научная новизна исследования**

Диссертантом проведено существенное, реализованное в практических условиях научное исследование, позволившее показать высокую распространенность низкого содержания 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у пациенток с эндометриозом и бесплодием, обратившихся за лечением в гинекологические отделения РКБ Республики Дагестан. Автор научного исследования глубоко анализирует вопросы, касающиеся зависимости 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.

Оригинальным аспектом является комплексный подход диссертанта к разработке схемы дифференцированного подхода к ведению пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза с учетом уровня 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови. Доказана степень ее влияния на лечение клинических симптомов эндометриоза, на функциональную активность яичников и их репродуктивный потенциал.

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

Результаты проведенного исследования, практические рекомендации и выводы представляют несомненный интерес для медицинских организаций, гинекологических отделений для прогнозирования, предупреждения и лечения осложнений у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием. В материалах диссертации Ахмедовой С.Р. рекомендуется обязательное исследование уровня 25-гидроксикальциферола с целью выбора режима дозирования и скорейшего достижения его таргетингового уровня для повышения результативности восстановления репродуктивной функции, снижения частоты

возникновения болевого синдрома, нарушения менструальной функции, сохранения овариального резерва и повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

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.

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.

По мере изучения актуальных литературных данных автором выделены следующие основополагающие моменты. Обобщая данные литературы, автор предположил, что патогенез эндометриоза сводится к нарушению соотношения стероидных гормонов, иммунному дисбалансу, обусловленному воспалением и/или инфекцией, повышению перитонеальной активности сосудистых факторов роста. Противовоспалительное, антипролиферативное и иммуномодулирующее влияние витамина D, позволяет рассматривать его в качестве эффективной таргетной терапии эндометриоза. Имеются свидетельства того, что экспрессия большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе, регулируется 25-гидроксикальциферолом. Его влияние на иммунную систему, дает возможность предположить, что коррекция его дефицита позитивно скажется на фертильности пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Во 2-й главе представлены материалы и методы исследования. Следует отметить, что выбранные методики современны. Значительное место отводится описанию общеклинических лабораторных исследований, определению 25-

гидроксикальциферола (25(OH)D) в сыворотке крови, иммунологических исследований, динамического гормонального обследования пациенток с использованием современных инструментальных методов диагностики. В этой же главе приводится общее описание хирургических методов лечения и послеоперационного ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом.

В 3-й главе диссертант дает подробную клиническую характеристику 240 пациенток репродуктивного возраста, разделенных на 4 группы в зависимости от варианта выбранных лечебно-профилактических мероприятий, с гистологически подтвержденным диагнозом наружного генитального эндометриоза и бесплодием в зависимости от методов лечения за 4-х летний период наблюдения. На этапе клинического исследования автор отражает сопоставимость групп по основным признакам (возрасту, данным анамнеза, клинической характеристики обследованных пациенток структуре экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, данных иммунологических, гормональных и патоморфологических методов исследования). Интересен тот факт, что ни у одной из пациенток, соответствующих критериям включения в группы обследованных, не было обнаружено нормального уровня концентрации витамина D в организме при первичном обследовании.

Так же в главе отражены данные лабораторных методов при первичном обследовании и в динамике провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, свидетельствующие о системном воспалении, приводящем к изменениям и в перитонеальной жидкости. Нормализация 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови приводит к изменениям цитокинового соотношения, что подтверждается эффективностью лечения болевого синдрома, нарушений менструального цикла, увеличением продолжительности безрецидивного периода.

Диссертант приводит сравнительные особенности применения дифференцированного подхода к лечению бесплодия на фоне эндометриоза, приводящие к достоверному снижению в перитонеальной жидкости относительного и абсолютного количества макрофагов, повышению процентного соотношения лимфоцитов на фоне снижения общей клеточной насыщенности. Доказывает

обратную зависимость между частотой наступления беременности и снижением уровня маркеров ангиогенеза, более выраженную в группе с комплексным лечением, что может быть косвенным свидетельством влияния 25-гидроксикальциферола на неоангиогенез.

В заключение данной главы отмечается, что комплексный подход при лечении бесплодия у женщин с эндометриозом позволяет сохранить овариальный резерв, успешность вынашивания беременности. Ближайшие и отдаленные результаты проведенного лечения, описанные в главе, послужили основой для формирования выводов, сделанных диссертантом.

Раздел «Заключение» написан лаконично, читается легко и с интересом. Автор еще раз подчеркивает актуальность и своевременность избранной темы диссертации, необходимость продолжения исследования возможностей лечения и профилактики осложнений у пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза. В целом, данная глава представляет собой резюме собственных исследований. Завершают диссертационное исследование четко сформулированные выводы и практические рекомендации, выведенные по итогам работы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК, 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.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

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

сийской 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 акушерства и гинекологии  
№1 лечебного факультета Федерального  
Государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования Первый  
Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Сеченовский  
доктор медицинских наук  
(специальность: 14.01.01  
и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. А.  
Ученый секретарь ФГАС  
Московский государственный  
Университет имени И.М.  
здравоохранения Российской  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук

119992, Москва, ул. Трубецкая  
Телефон: 8(495)248-05-5  
E-mail: noomma@gmail.com

*24.03.21г.*