

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 А
тел.: (495) 624-50-12

УТВЕРЖДАЮ

Директор ГБУЗ МО «Московский

областной научно-исследовательский

институт акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.

2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Дементьевой Виктории Олеговны **«Комплексный подход к лечению бесплодия у пациенток со сниженным овариальным резервом с использованием новых хирургических технологий»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день имеются значительные трудности в лечении бесплодия у пациенток со сниженным овариальным резервом, что обусловлено, прежде всего, низкой эффективностью этапа стимуляции функции яичников у данной категории больных. В представленной на в настоящее время литературе имеется большое количество структурированных данных о возможных вариантах оптимизации данного этапа программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием различных методов адъювантной терапии с неодинаковой эффективностью.

Границы возможностей овариальной стимуляции находятся в пределах гонадотропин-зависимой фазы фолликулогенеза. При сниженном овариальном резерве существуют крайне ограниченные возможности индукции фолликулярного роста путем гонадотропной стимуляции, что приводит к наличию множественных неэффективных попыток ЭКО в анамнезе у пациенток со сниженным овариальным резервом.

Отсутствуют систематизированные данные о морфологическом субстрате сниженного овариального резерва на уровне различных структур репродуктивной системы-яичниковой ткани, эндометрия, брюшины малого таза, и др.

Впервые метод активации фолликулярного роста, в основу которого легло механическое воздействие на овариальную ткань предложен в 2010 году К. Kawamura и соавторами. Тем не менее, до настоящего момента отсутствуют научно обоснованные клинично-лабораторные показания для использования описанного хирургического вмешательства.

В контексте повышения эффективности методов лечения бесплодия является актуальной комплексная стратификация пациенток в рамках понятия сниженный овариальный резерв, основанная на клинично-лабораторных показателях, данных визуальных методов исследования, интраоперационной морфометрии, параметрах гистологической и иммуногистохимической оценки тканей яичников и эндометрия.

Отсутствие стандартизированного подхода к воздействию на фолликулярный рост на этапе рекрутинга примордиальных фолликулов, в том числе подразумевающего хирургическое воздействие определяет актуальность проблемы и необходимость проведения дальнейших исследований.

Вышесказанное обосновывает актуальность и своевременность диссертационной работы, а также важность научно-практических задач, имеющих несомненно важное медико-социальное значение.

Научная и практическая ценность диссертации

В диссертационной работе Дементьевой В.О. впервые проведена комплексная диагностическая оценка различных форм преждевременной недостаточности яичников.

Впервые изучены морфометрические особенности овариальной ткани у пациенток со сниженным овариальным резервом. Определены характерологические особенности ткани яичников, выявляемые интраоперационно и по данным гистологического исследования у пациенток с числом CGG-повторов в гене FMR1 <26.

Впервые определена степень экспрессии белков Hippo-сигнального пути (YAP, MST-1, LATS-1) и ингибитора фосфоинозитол-3-киназного сигнального пути PTEN в строме, железистом компоненте эндометрия и в яичниковой ткани с определением корреляционных взаимосвязей с позиции степени экспрессии вышеуказанных маркеров в биоптатах яичников и в ткани эндометрия, свидетельствующая о нарушении функционирования внутриклеточных сигнальных путей (прежде всего YAP- и PTEN-зависимых) у пациенток со сниженным овариальным резервом.

Установлены критерии отбора пациенток для оперативного лечения, ключевыми из которых являются: бесплодие, отсутствие эффекта от проводимого ранее лечения, включая методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), крайне низкий овариальный резерв по данным клинико-гормонального профиля, а также данным ультразвукового исследования.

Подтверждена эффективность применения разработанного нами одноэтапного хирургического метода активации функции яичников с целью лечения бесплодия, ассоциированного со снижением овариального резерва, значительно повышающего клиническую результативность комплексного лечения, способствуя снижению уровня гонадотропинов (ФСГ в 1,97; ЛГ в 1,37 раз соответственно), увеличению среднего количества антральных фолликулов на яичник (в среднем в 2,3 раза), числа ооцитов, повышению частоты оплодотворения и бластуляции с получением эмбрионов хорошего и отличного качества, с частотой наступления беременности 18,75% из расчета на цикл стимуляции и 26,3% из расчета на перенос эмбриона с низкой частотой ранних репродуктивных потерь-16,6% и высокими показателями живорождения (10 живорождений на 16 беременностей, 4 из которых в настоящее время развиваются).

Отмечены особенности сочетаний преждевременной недостаточности яичников с наружным генитальным эндометриозом, аденомиозом и пороками развития внутренних половых органов, что позволяет предположить общие механизмы их развития и прогрессирования. Однако это не было предметом исследования, явилось критерием исключения, и требует дальнейшего детального изучения.

Основываясь на достаточном клиническом материале с детальным анализом клинико-anamnestических данных, тщательном наблюдении результатов комплексного лечения, Дементьева В.О. подчеркивает роль хирургического этапа в лечении больных с различными формами преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ).

Важным результатом проведенного исследования является разработка и внедрение в клиническую практику концепции ведения пациенток со сниженным овариальным резервом, включающей современные методы клинико-лабораторной и инструментальной диагностики, способ хирургической активации овариальной ткани для лечения бесплодия, обусловленного снижением или отсутствием овуляторной и стероидпродуцирующей функций яичников, подходы к стимуляции функции яичников в послеоперационном периоде в рамках комплексного восстановления репродуктивной функции.

Разработан, обеспечен патентом на изобретение и внедрен в практику новый одноэтапный хирургический метод активации функции яичников.

Значимость полученных автором результатов для развития сопутствующей отрасли науки

В диссертационной работе Дементьевой В.О. систематизированы данные и рассмотрены новые подходы к решению важной проблемы акушерства и гинекологии - повышение эффективности комплексного лечения бесплодия у пациенток со сниженным овариальным резервом с помощью разработки новых методов хирургического лечения.

Диссертационное исследование обосновало необходимость своевременного консультирования пациенток со сниженным овариальным резервом по вопросам реализации репродуктивной функции, подразумевающего проведение комплексного обследования- клинико-гормонального и инструментального с возможным проведением диагностических лапаро- и гистероскопии с выполнением (при наличии условий и показаний) предложенного одноэтапного хирургического метода активации функции яичников, что подтверждается снижением результативности комплексного восстановления репродуктивной функции после продолжительного неэффективного лечения бесплодия, включая многократные попытки ЭКО.

Результаты анализа и статистической обработки клинико-лабораторных данных 102 пациенток со сниженным овариальным резервом, а также сопутствующими заболеваниями послужили основой создания комплексного подхода к тактике ведения данной категории больных, включая доклиническое выявление заболевания с последующим своевременным решением репродуктивных задач.

Разработанный алгоритм ведения больных позволил провести оптимальное комплексное лечение, включая хирургическое вмешательство и стимуляцию функции яичников в послеоперационном периоде, а в ряде случаев – отказаться от реализации программ ВРТ в связи с достижением беременности самопроизвольно на фоне спонтанного фолликулярного роста.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные научные и практические результаты исследования внедрены и используются в практической работе гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии и отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени Б.В. Леонова института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Результаты диссертационной работы используются в материалах семинаров, лекций, образовательных мероприятий Центра. Получен патент на изобретение: «Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников для лечения преждевременной недостаточности яичников и восстановления овариальной функции» RU2748246C1.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов, а также в образовательном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по традиционному плану и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы и практические рекомендации.

Во введении обосновывается актуальность выбранной темы, новизна и научно-практическая значимость исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, изложены сведения об апробации и реализации полученных в ходе исследования данных, описан личный вклад автора в исследование. В первой главе представлен обзор литературы на основании 203 иностранных и 6 отечественных источников. Рассмотрены различные аспекты актуальности, этиопатогенеза, подходы к диагностике и хирургическому лечению бесплодия при сниженном овариальном резерве. Проведен анализ различных модификаций хирургического лечения, направленного на активацию фолликулярного роста, впервые разработанного К. Kawamura и др. Во второй главе представлены материалы и методы исследования, сформулированы критерии включения и исключения, описаны используемые методы статистического анализа. Третья глава представляет собой результаты собственных исследований, включающих данные 102 пациенток с отсутствием наступления беременности в сочетании со сниженным резервом яичниковой ткани. В четвертой и пятой главах продемонстрирован комплексный подход к тактике ведения обследуемых пациенток, подразумевающий ряд особенностей предоперационной подготовки и оперативного вмешательства. В шестой главе оценена эффективность проводимого лечения с позиции клинико-гормонального профиля и качества жизни женщин, включенных в исследование. В седьмой главе показаны результаты овариальной стимуляции женщин после операции. В восьмой главе изложены результаты патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптатов ткани яичников и эндометрия, полученных при проведении одноэтапного хирургического метода активации функции яичников. В девятой главе проведен анализ полученных результатов и их сопоставление с данными литературы.

Работа написана в классическом стиле, выводы и практические рекомендации являются обоснованными, получены на основании результатов исследования благодаря четко сформулированной цели и задачам.

Принципиальных замечаний по теме диссертационного исследования нет.

Автореферат отражает содержание диссертации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в определении цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автор проводил набор и анализ диссертационного материала на всех этапах проведения научно-практического исследования: отбор и обследование пациенток, принимал непосредственное участие в хирургическом лечении и послеоперационном ведении пациенток по поводу бесплодия, ассоциированного со снижением овариального резерва. Автором самостоятельно проведены систематизация и статистическая обработка полученных результатов, написание статей по теме диссертации, диссертации и автореферата диссертации. Лично автором проведена разработка алгоритмов ведения больных с различными формами ПНЯ, усовершенствованы и уточнены методы оперативного лечения, которые отражены в патенте на изобретения.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в исследование (102 пациентки), применением современных методов обследования, диагностики и статистической обработки данных. На дооперационном этапе все пациентки проходили общеклиническое, эхографическое и клинико-лабораторное обследование. Предварительное полное клинико-лабораторное обследование с использованием общеклинических и специальных методов проводилось амбулаторно в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020 N 803 н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению. Вышеописанные этапы работы дополнялись проведением гистологического и иммуногистохимического исследований образцов биоптатов коркового слоя яичников, а также ткани эндометрия, полученных интраоперационно. Статистический анализ полученных данных проводили при помощи стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы Statistica 10.0. Различия расценивались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов осуществлялся при помощи статистических программ SPSSSoftwareV22.0 (США), электронных таблиц «Microsoft Excel» и Statistica 10.0. с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, и 1 патент на изобретение.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: Международных конгрессах «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019, 2020, 2021 гг); Международных конгрессах по репродуктивной медицине (Москва, 2019, 2020, 2021, 2022 гг); Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2019, 2020, 2021, 2022 гг); Всероссийских конгрессах с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» (Москва, 2019, 2020, 2021 гг); Всемирном конгрессе Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов – AAGL (Техас, США, on-line, 2021 г.); Российском научно-практическом конгрессе "Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения" (Москва, 2021 г.)

Заключение

Диссертационная работа Дементьевой Виктории Олеговны на тему «Комплексный подход к лечению бесплодия у пациенток со сниженным овариальным резервом с использованием новых хирургических технологий» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новый подход к решению актуальной задачи в акушерстве и гинекологии - повышение эффективности комплексного лечения бесплодия у пациенток со сниженным овариальным резервом с использованием новой концепции ведения пациенток, подразумевающей всестороннее клинико-лабораторное исследование, использование современных методов визуализации, проведение одноэтапного хирургического метода активации функции яичников при наличии показаний, а также персонализированное послеоперационное ведение пациенток с проведением стимуляции функции яичников.

Актуальность, новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Дементьевой Виктории Олеговны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в редакции постановления

Правительства Российской Федерации от 21.04.2016, №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 26.05.2020 № 75), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Дементьевой Виктории Олеговны «Комплексный подход к лечению бесплодия у пациенток со сниженным овариальным резервом с использованием новых хирургических технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология, заслушан, обсужден и утвержден на заседании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» протокол № 28 от 18 октября 2022 года.


Рецензент:

Заместитель директора по науке
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук,
профессор РАН


Зароченцева Нина Викторовна

Подпись заместителя директора по науке ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» доктора медицинских наук, профессора РАН Зароченцевой Нины Викторовны «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО
«Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук


Никольская Ирина Георгиевна

Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, дом 22А
Телефон: +7 (495) 011-00-42
E-mail: mz_moniiag@mosreg.ru
Web-сайт: <https://moniiag.ru>

