

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны
на диссертационную работу Козаченко Ирены Феликсовны
«Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки
в сочетании с бесплодием перед проведением программэкстракорпорального
оплодотворения» по специальности: 14.01.01 - акушерство и гинекология
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность темы исследования.

Диссертационная работа Козаченко И.Ф. посвящена актуальной проблеме современной гинекологии, в частности, преодолению бесплодия у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки, что имеет важное социально-медицинское значение в связи с существующей в нашей стране демографической ситуацией. Восстановление и сохранение репродуктивного потенциала остается приоритетной задачей акушерства и гинекологии. Без сомнения значимый вклад в структуру женского бесплодия вносят перенесенные гинекологические заболевания, а также повторные воспалительные и травматические воздействия на эндометрий.

Трудно переоценить роль нарушений морфофункционального состояния эндометрия, оказывающих негативное влияние на имплантацию и последующее развитие беременности. Несмотря на увеличивающееся число публикаций, посвященных изучению рецептивности эндометрия, многие вопросы остаются недостаточно раскрытыми. До сих пор нет четкого понимания, какие факторы оказывают решающее влияние на нарушение рецептивности эндометрия, приводящие к бесплодию в зависимости от нозологии.

Значительную проблему представляет собой лечение бесплодия с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при наличии различных доброкачественных заболеваниях матки, приводящих к морфофункциональным изменениям в эндометрии, нарушающим циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки полости матки. Учитывая, что результаты программ ВРТ зависят от готовности эндометрия к имплантации эмбриона и снижаются с увеличением количества неэффективных попыток, выявление и устранение причин нарушения рецептивности эндометрия является необходимым этапом подготовки пациенток с доброкачественными заболеваниями матки к программам ВРТ.

Таким образом, актуальность и своевременность данной диссертационной работы, а также важность научно-практических задач сформулированных в диссертационной работе Козаченко И.Ф., не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения и выводы основаны на результатах анализа данных клинического исследования, проведенного в 2014-2019 гг на базе отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Исследуемую выборку составили 1519 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и 53 пациентки без патологии эндо- и миометрия), что является достаточным для проведения статистического анализа и получения репрезентативных результатов. Пациентки были разделены на нозологические группы, в группах проводилась оценка результатов хирургического лечения и восстановления репродуктивной функции при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий. Автором было проведено

изучение состояния эндометрия в предполагаемое «окно имплантации» в менструальных циклах, предшествующих проведению хирургического лечения и программы экстракорпорального оплодотворения, путем получения пайпель-биоптатов эндометрия с последующим иммуногистохимическим исследованием экспрессии маркеров рецептивности эндометрия.

Козаченко Ириной Феликсовной научно обоснована необходимость оценки морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия, что позволяет получить информацию о причинах нарушения репродуктивной функции, репродуктивных потерь и неэффективных циклах ЭКО у больных доброкачественными заболеваниями матки. Определено морфофункциональное состояние эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием (пороки развития матки, миома матки, аденомиоз, патология эндометрия), включая изучение экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), молекулярных маркеров NOXA10, NOXA11, лейкемия ингибирующего фактора (LIF), интегрина, клаудина-5 в эндометриальных эпителиальных, стромальных клетках и эндотелии в период окна имплантации до и после оперативного лечения. На основании полученных результатов иммуногистохимического исследования морфологического и функционального состояния эндометрия автором получено подтверждение негативного влияния доброкачественных заболеваний матки на рецептивность эндометрия, что позволяет в дальнейшем определить тактику ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями.

Основываясь на большом клиническом материале с детальным анализом клинико-anamнестических данных, результатов хирургического лечения, тщательном мониторинге результатов лечения, включая результативность программ ВРТ, Козаченко И.Ф. обоснованно постулирует

необходимости важность проведения хирургического лечения и последующего восстановительного лечения больных доброкачественными заболеваниями матки перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения. Важным результатом проведенного исследования является определение факторов риска неблагоприятных исходов программ ВРТ у больных доброкачественными заболеваниями матки. Автором разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, с включением морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия и выявления факторов риска неэффективных программ ЭКО.

Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертации.

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

Оценка содержания диссертации и ее завершенность.

Диссертационная работа Козаченко И.Ф. изложена на 325 страницах компьютерного текста, содержит 96 таблиц и 12 рисунков. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В первой главе автором проведен глубокий анализ 264 зарубежных и 114 отечественных источников литературы, который позволил обосновать целесообразность проведения настоящего исследования. Изложены основные

вопросы по актуальности, эпидемиологии, хирургическому лечению доброкачественных заболеваний матки, а также современные представления о влиянии доброкачественных заболеваний матки на репродуктивную функцию и результаты вспомогательных репродуктивных технологий, приведены данные по исследованию эндометрия в период имплантационного окна, определению биологически активных веществ, участвующих в процессе имплантации и возможности их использования в клинической практике.

Во второй главе дана характеристика 1466 пациенток, разделенных по нозологическим группам, описан дизайн исследования, представлены критерии включения и исключения из исследования, представлено детальное описание методов исследования и лечения. Всестороннее обследование пациенток, включающее современные визуальные методы исследования, эндоскопические методы диагностики, гистологические и иммуногистохимические методы оценки морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели маркеров рецептивности эндометрия, грамотное применение методов статистического анализа полученных результатов являются несомненными достоинствами работы.

В третьей главе приведены результаты собственных исследований с подробным представлением данных функциональных и хирургических методов исследования, результатов хирургического лечения и восстановления репродуктивной функции.

В четвертой главе представлены результаты оценки рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения больных доброкачественными заболеваниями матки, а также проведена оценка результатов программы ЭКО в зависимости от экспрессии маркеров рецептивности эндометрия, данных раздел работы иллюстрирован таблицами и микрофотографиями.

В пятой главе автором проведено обобщение и обсуждение результатов исследования и их сопоставление с литературными данными.

Выводы и практические сформулированы четко, обоснованы и логически вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам. Основные положения работы и ее результаты неоднократно доложены и обсуждены на международных и российских конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы, в рецензируемых научных изданиях - 18.

Принципиальных замечаний по теме диссертационного исследования нет.

Заключение

Диссертационная работа Козаченко Ирены Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программэкстракорпорального оплодотворения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы в акушерстве и гинекологии - повышение эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учетом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения.

Научная новизна, достоверность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования, позволяет заключить, что диссертационная работа Козаченко Ирены Феликсовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке 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 доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор, директор ФГБУ
«Ивановский научно-исследовательский
институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова»
Минздрава России
153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20,
тел.(4932)351846
E-mail: ivniimid@inbox.ru

Малышкина
19 мая 2012г
А.И. Малышкина

Подпись доктора медицинских наук, профессора Малышкиной А.И. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава
России, к.м.н. Матвеева Е.А.

