

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу
Козаченко Ирены Феликсовны «Хирургическое лечение больных
доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием
перед проведением программ экстракорпорального оплодотворения»
по специальности: 14.01.01 - акушерство и гинекология на соискание
ученой степени доктора медицинских наук**

Актуальность темы исследования.

Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья является не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным литературы, в мире бесплодны не менее 48,5 млн. супружеских пар, из которых более половины нуждаются в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В структуре причин бесплодия наиболее часто встречаются: нарушение проходимости маточных труб, воспалительные заболевания органов малого таза, ановуляция, врожденные пороки развития гениталий, заболевания с неуточненным патогенезом (наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, миома матки), а также мужской фактор. Как известно, маточная форма бесплодия является одним из сложно корригируемых факторов женского бесплодия, частота которого достигает 50%. Применение ВРТ позволяет лишь отчасти решить проблему бесплодия, поскольку даже при получении эмбрионов приемлемого качества и отсутствии патологии эндометрия эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не превышает 38% при использовании собственного генетического материала. Все еще недостаточная эффективность метода ЭКО предопределяет актуальность дальнейших исследований, направленных на повышение его эффективности.

Диссертационная работа Козаченко И.Ф. посвящена повышению эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам

экстракорпорального оплодотворения с учётом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения. Актуальность и своевременность данной диссертационной работы, а также важность научно-практических задач, сформулированных в диссертационной работе Козаченко И.Ф., не вызывает сомнений.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы Козаченко И.Ф. не вызывает сомнений, так как впервые проведена комплексная сравнительная оценка иммуногистохимических особенностей эндометрия пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, в том числе с неэффективными попытками ЭКО, до и после оперативного лечения. Отмечена общая тенденция для доброкачественных заболеваний матки в изменении экспрессии маркеров рецептивности эндометрия как до, так и после проведенного хирургического вмешательства. Определены маркеры рецептивности эндометрия при доброкачественных заболеваниях матки, ассоциированные с успешной имплантацией. Автором на основании проведенного исследования убедительно доказана целесообразность оценки морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки.

Необходимо также отметить, что тщательный анализ клинико-анамнестических данных и результатов программ ВРТ, проведенных после операции, позволил выделить факторы риска неэффективных попыток ВРТ, что позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток. Автором выделены общие для всех нозологических групп факторы риска неэффективных программ ВРТ у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием: возраст старше 35 лет, сочетание основного заболевания с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом. Впервые выделены наиболее значимые факторы риска неэффективных

программ ВРТ для каждой нозологической группы: при аденомиозе - диффузная форма аденомиоза, отсутствие гормонотерапии в послеоперационном периоде, наличие бесплодия длительностью более 5 лет, вскрытие полости матки в ходе органосохраняющего лечения по поводу аденомиоза; при миоме матки – наличие эмболизации маточных артерий и ФУЗ-аблации в анамнезе, субмукозной миомы и миомы, деформирующей полость матки, миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения и вскрытие полости матки в ходе оперативного вмешательства; при внутриматочной патологии - наличие трёх и более различных внутриматочных вмешательств в анамнезе.

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций в рамках проведенного исследования обеспечивается высоким научным и методологическим уровнем исследования, а также анализом данных при помощи современных статистических методов.

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

Достаточный объем клинического материала (проведено обследование, хирургическое лечение и оценка результатов восстановления репродуктивной функции 1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием), продуманный дизайн исследования, а также применение современных методов исследования, с включением сложных морфологических методов оценки состояния эндометрия с использованием расширенной панели маркеров рецептивности эндометрия, обеспечивающих статистически значимые результаты, определяет обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе Козаченко И.Ф.

Значимость для науки и практики полученных результатов исследования

На основании проведенного исследования установлено, что доброкачественные заболевания матки оказывают негативное влияние на рецептивность эндометрия, что выражается в умеренной экспрессии

прогестероновых рецепторов, в преимущественно низком уровне стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), в среднем уровне экспрессии лейкемия ингибирующего фактора (LIF), низком и среднем уровнях экспрессии интегрина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), умеренной экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP2 и низкой экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP9, слабой экспрессии генов гомеобокса *HOXA10* и *HOXA 11*.

Диссертационная работа Козаченко Ирены Феликсовны также имеет существенную практическую значимость для акушерства и гинекологии

Основываясь на большом клиническом материале с детальным анализом клиничко-anamnestических данных, тщательном мониторинге результатов комплексного лечения, включая результативность программ ВРТ, автор диссертационного исследования закономерно подчеркивает роль хирургического этапа в лечении больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения. Важным результатом проведенного исследования является разработка и внедрение в клиническую практику алгоритма ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, включающего морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия и выявление факторов риска неэффективности программ ЭКО. Отмечено, что после комплексного лечения наблюдается достоверное улучшение рецептивности эндометрия: увеличение уровня экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, нормализация уровня стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), увеличение уровня экспрессии рецептора лейкемия ингибирующего фактора (LIFR), интегрина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A).

По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы, в рецензируемых научных изданиях - 18. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают суть диссертации.

Апробация и внедрение результатов диссертационной работы в практику

Апробация работы и внедрение ее результатов в практику отвечают требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Материалы исследования доложены и обсуждены на заседании межклинической конференции отделений оперативной гинекологии и вспомогательных технологий в лечении бесплодия (2020 года) и апробационной комиссии НМИЦ «НЦАГ и П им. В.И.Кулакова» Минздрава России (2020), основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских конференциях.

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.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы самостоятельно осуществлен выбор тематики научной работы, сформирован дизайн исследования, самостоятельно определены цель и задачи исследования, осуществлен отбор пациентов согласно дизайну исследования, обобщены, проанализированы полученные данные и проведена их статистическая обработка, публикация основных результатов исследования. Автор лично участвовала в обследовании, хирургическом лечении больных, послеоперационном ведении и мониторинге результатов восстановления репродуктивной функции.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертация написана хорошим литературным языком, материалы диссертационного исследования изложены на 325 страницах машинописного текста, прекрасно проиллюстрирована 96 таблицами и 12 рисунками.

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

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 диссертационной работы на основании литературных данных представлен анализ современных подходов к клиническому ведению пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, отражены результаты исследований по изучению рецептивности эндометрия, роль различных биологически активных молекул в регуляции процесса оплодотворения. В ходе написания данного раздела использовано 378 источников литературы.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач автор включил в исследование 1466 пациенток с бесплодием и доброкачественными заболеваниями матки, разделенных по нозологическим группам, и 53 пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без патологии эндо- и миометрия. Грамотно сформулированы критерии включения и исключения из исследования. Детальное стандартизированное описание последовательности проведения исследования, формулирующее дизайн исследования, производят впечатление хорошо продуманной и систематизированной работы. В этой главе описаны используемые методы статистического анализа, не оставляющие сомнений в достоверности полученных результатов.

В третьей главе диссертационной работы приведены результаты собственных исследований с подробным представлением клинических характеристик обследованных больных, данных функциональных и хирургических методов исследования, результатов хирургического лечения и

восстановления репродуктивной функции. На основании большого клинического материала автором оценены исходы программ ВРТ и выделены факторы риска неблагоприятных исходов в программе ЭКО.

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, данный раздел работы иллюстрирован таблицами и микрофотографиями. Автор выделяет несколько иммуногистохимических параметров эндометрия, ассоциированных с наступлением беременности в программе ЭКО.

В пятой главе диссертационного исследования автором представлен подробный и систематизированный анализ полученных результатов и их сопоставление с данными литературы.

Выводы и практические сформулированы четко, обоснованы и логически вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам. Список литературы и оформление диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям ВАК.

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 программ экстракорпорального 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, позволяют 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 (с изменениями от 01.10.2018 г. №1168), 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:

Профессор РАН, доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология), профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

М.И. Ярмолинская

199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
Тел: +7 (812) 328-98-89
E-mail: iagmail@ott.ru
Web-сайт: <https://ott.ru>

Подпись профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора Ярмолинской М.И. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук


Капустин Роман Викторович

«01» июня 2021 г.

