

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Левакова Сергея Александровича на диссертационную работу Сафроновой Анастасии Сергеевны на тему «Влияние хирургического лечения на репродуктивный потенциал пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### Актуальность исследования

Как известно, эндометриоз является одним из ведущих заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием. Частота бесплодия при эндометриозе достигает 30-50% в группе женщин репродуктивного возраста. Вероятность наступления спонтанной беременности согласно данным литературы, не превышает 10%. Согласно ряду исследований у пациенток с ГИЭ значительно повышен риск потери беременности на ранних сроках. Наличие ГИЭ во время беременности также связано с высокими рисками акушерских осложнений, в том числе преждевременных родов, предлежания и отслойки плаценты.

Мнения различных авторов по вопросу влияния хирургического лечения эндометриоза на фертильность неоднозначны. Проведение медикаментозной терапии у пациенток с ГИЭ, в особенности с тяжелыми формами, имеет крайне ограниченную эффективность. В то время как положительное влияние оперативного лечения на выраженность болевого синдрома доказано рядом крупных исследований, эффективность операции с целью улучшения фертильности продолжает оставаться предметом дискуссий.

Согласно мнению одних авторов не рекомендуется проведение хирургического вмешательства по поводу бесплодия при ГИЭ с целью



улучшения результатов ВРТ. Ряд авторов ориентированы на выполнение ЭКО в качестве первой линии лечения бесплодия у пациенток с колоректальным эндометриозом. Другие авторы считают, что проведение оперативного лечения по поводу ГИЭ может увеличить частоту наступления спонтанной беременности до 25-35%.

Предполагается что негативное влияние эндометриоза на фертильность обусловлено рядом факторов. В последние годы все большее внимание уделяется изучению механизмов асептического воспаления при эндометриозе. Перспективным направлением в данном вопросе является изучение роли DAMPs как возможных индукторов асептического воспаления при эндометриозе. Высвобождение mtDAMPs способствует активации иммунитета, дополнительному повреждению тканей, и как следствие приводит к развитию хронического асептического воспаления.

Нарушение процессов дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток может также оказывать негативное влияние на децидуализацию и рецептивность эндометрия. Как известно, 75% неуспешных беременностей представляют собой именно неудачу имплантации. Недавние исследования показали, что передача сигналов Notch может играть важную роль в регуляции метилирования генов рецепторов прогестерона, что имеет решающее значение в процессах децидуализации эндометрия.

Таким образом, все вышесказанное обуславливает актуальность диссертационной работы Сафроновой Анастасии Сергеевны, посвященной преодолению бесплодия у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе изучена прогностическая значимость индекса фертильности при эндометриозе, что позволило сформулировать алгоритм



послеоперационного ведения пациенток с ГИЭ, заинтересованных в реализации репродуктивной функции.

В работе показано значимое снижение уровня АМГ у пациенток с ГИЭ, более выраженное у пациенток с колоректальным эндометриозом. Проведен анализ содержания провоспалительных факторов митохондриального происхождения (mtDAMPs). Выявлено увеличение содержания mtDAMPs – TFAM и VDAC1 в эутопическом и эктопическом эндометрии, которые могут являться маркерами асептического воспаления при ГИЭ.

В работе изучена роль передачи сигналов Notch-1 в эутопическом и эктопическом эндометрии при ГИЭ. Выявлено снижение экспрессии рецепторов Notch-1 в эутопическом эндометрии пациенток с колоректальным эндометриозом. Результаты проведенного корреляционного анализа экспрессии рецепторов Notch-1 с экспрессией стероидных рецепторов (ER- $\alpha$ , PR-B) в эндометрии могут свидетельствовать о влиянии передачи сигналов Notch-1 на стероидную рецептивность эндометрия.

### **Практическая значимость**

Практическая значимость диссертационной работы Сафроновой А.С. обусловлена проведенным анализом репродуктивных исходов пациенток с ГИЭ после хирургического лечения. В работе показано повышение шансов наступления беременности на 47,1% у пациенток с ГИЭ без поражения толстой кишки, и на 35,5% у пациенток с колоректальным эндометриозом.

Выявлена высокая прогностическая ценность индекса фертильности при эндометриозе (EFI) с целью оценки шансов наступления беременности после хирургического лечения и выбора оптимальной тактики достижения беременности. Было показано, что при  $EFI \geq 5$  шансы наступления беременности в 10,5 раз выше по сравнению с пациентками, которые имеют EFI менее 5. На основании полученных данных оптимизирован алгоритм послеоперационного ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом.



Сформулированные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации отражают значимость проведенной работы.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 120 страницах компьютерного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, общей характеристики групп и методов исследования, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала с использованием современных методов исследования. Иллюстрирована 36 рисунками, 13 таблицами. Библиографический указатель включает 212 источников литературы, в том числе 24 отечественных и 188 иностранных авторов.

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации отражают ключевые моменты научного исследования, его значимость и полностью соответствуют цели и задачам работы. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Введение посвящено описанию актуальности темы диссертационной работы, из которой логично вытекает цель и задачи исследования. Автором четко сформулированы научная новизна и практическая значимость работы, отражены внедрение результатов исследования в практику, личный вклад автора и апробация материалов диссертации.

В первой главе диссертации автором представлен обзор литературы, отражающий современное состояние данной проблемы. Автором проведен тщательный анализ отечественных и иностранных источников литературы, посвященных проблеме эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Подробно изучено влияние ряда факторов на фертильность при эндометриозе, в том числе особое внимание уделено влиянию перитонеального, овариального и эндометриального факторов бесплодия.



Во второй главе детально описаны дизайн и методы исследования, использованные в работе. Представлены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Подробно описаны все этапы проведения специальных методов исследования, а также статистические методы оценки данных. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом проведенных исследований. Анализ результатов выполнен с применением современных статистических методов обработки данных, проведен в соответствии с необходимыми требованиями, что обеспечивает достоверность полученных результатов.

В третьей и четвертой главах автором представлены результаты собственных исследований. Дана подробная характеристика клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных пациенток групп исследования. Представлены результаты исследования, описывающие молекулярно-биологические особенности эндометриоза и эктопического эндометрия пациенток с ГИЭ и группы сравнения.

В пятой главе, посвященной обсуждению полученных результатов, автор проводит сравнительный анализ собственных результатов с данными мировой литературы.

Текст автореферата соответствует основным положениям диссертации.

По теме диссертационной работы опубликовано 6 статей, в том числе 4 в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

### **Заключение**

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать диссертационную работу Сафроновой Анастасии Сергеевны на тему «Влияние хирургического лечения на репродуктивный потенциал пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом» законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится



решение актуальной задачи – оптимизация тактики ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом и бесплодием.

Диссертационная работа Сафроновой Анастасии Сергеевны на тему «Влияние хирургического лечения на репродуктивный потенциал пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России доктор медицинских наук, профессор



Леваков Сергей Александрович

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021г.

ПОДПИСАТЬ ЗАВЕРЯЮ  
Начальник отдела  
Ученого совета  
« 21 » 12



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2. Тел.: 8 (499) 248-05-35, e-mail: rektorat@mma.ru