

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
Московского государственного
медико-стоматологического университета
имени А.И. Евдокимова

Минздрава России, д.м.н. профессор

Н.И. Крихели

2021г.



ОТЗЫВ

ведущего учреждения – ФГБУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Сафроновой Анастасии Сергеевны на тему «Влияние хирургического лечения на репродуктивный потенциал пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Сафроновой Анастасии Сергеевны посвящена актуальной проблеме гинекологии – преодолению бесплодия у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ). Особое внимание в диссертации уделено влиянию тяжелых форм эндометриоза на фертильность.

Как известно, эндометриоз является одним из ведущих заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием. От 30 до 50% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на бесплодие. Вероятность наступления спонтанной беременности у пациенток согласно данным литературы,

составляет около 10%. Помимо этого, у пациенток с ГИЭ значительно повышен риск потери беременности на ранних сроках.

Ни одна из существующих в настоящее время этиопатогенетических теорий не раскрывает истинных механизмов эндометриоз-ассоциированного бесплодия, лишь продолжая оставаться предметом научных дискуссий. Также остаются неясными причины агрессивного инфильтративного роста эндометриоидной ткани у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза. Отсутствие понимания точных механизмов развития эндометриоза затрудняет разработку эффективных методов ранней диагностики, лечения, профилактики рецидивов, а также способов преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Предполагается что негативное влияние эндометриоза на фертильность обусловлено рядом факторов. В последние годы все больший интерес представляет изучение механизмов асептического воспаления при эндометриозе. Интересен тот факт, что хроническое воспаление может способствовать недостаточности процессов секреторной трансформации эндометрия и, как следствие, нарушению его рецептивности. Поиск возможных индукторов асептического воспаления является перспективным направлением в вопросе изучения патогенеза эндометриоза.

В связи с тем, что проведение медикаментозной терапии у пациенток с ГИЭ, в особенности с тяжелыми формами, имеет крайне ограниченную эффективность, все чаще приходится делать выбор в пользу хирургического лечения эндометриоза. 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. Кроме этого, на сегодняшний день не существует единого алгоритма ведения пациенток с ГИЭ и бесплодием.

Таким образом, все вышесказанное обуславливает актуальность проблемы и подтверждает важность и своевременность данной диссертационной работы.

Научная и практическая ценность диссертации

В рамках диссертационной работы определена эффективность хирургического лечения ГИЭ с точки зрения его влияния на репродуктивный потенциал пациенток. Проведен анализ прогностической ценности индекса фертильности при эндометриозе для оценки шансов наступления беременности после операции. В работе изучен гормональный профиль сыворотки крови пациенток с ГИЭ, исследованы молекулярно-биологические особенности эутопического и эктопического эндометрия. Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Автором представлена клинико-anamnestическая характеристика пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Установлено, что пациентки с колоректальным эндометриозом в 2,7 раз чаще имеют операции по поводу эндометриоза в анамнезе, и в 2 раза чаще – резекции яичников. Также пациенткам данной группы интраоперационно в 2 раза чаще выполнялся адгезиолизис, по сравнению с пациентками с ГИЭ поражения толстой кишки, что говорит о наличии более выраженного спаечного процесса малого таза у пациенток с колоректальным эндометриозом.

Доказано значимое снижение сывороточного уровня АМГ у пациенток с ГИЭ, более выраженное у пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием.

Получены данные, свидетельствующие о роли провоспалительных факторов митохондриального происхождения (mtDAMPs), а именно TFAM и VDAC1 в качестве возможных индукторов асептического воспаления в эндометрии и брюшной полости при ГИЭ. Изучена экспрессия стероидных рецепторов, а также экспрессия рецептора Notch-1 в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с ГИЭ. Выявлено значимое снижение экспрессии рецепторов Notch-1 и NICD (внутриклеточный домен Notch) в эутопическом эндометрии пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием.

Научный интерес представляют данные о наличии значимых различий в экспрессии стероидных рецепторов в эутопическом эндометрии и эктопических очагах у пациенток с ГИЭ. Установлено наличие корреляционной связи между экспрессией рецептора Notch-1 и рецепторов ER- α , PR-B в эутопическом эндометрии, что может свидетельствовать о влиянии передачи сигналов Notch-1 на рецептивность эндометрия при ГИЭ.

В исследовании показано, что снижение экспрессии рецепторов Notch-1 и NICD в эутопическом эндометрии пациенток с тяжелыми формами глубокого инфильтративного эндометриоза может являться одной из причин прогестеронрезистентности, нарушения децидуализации эндометрия и снижения репродуктивной функции.

Результаты данной работы имеют важное практическое значение для тактики ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Автором установлено, что хирургическое лечение улучшает шансы наступления беременности на 47,1% у пациенток с ГИЭ, и на 35,5% у пациенток с колоректальным эндометриозом. Получены данные о том, что наибольший процент наступления беременности в течение первых 18 месяцев после операции.

В работе показано, что индекс фертильности при эндометриозе (EFI) может эффективно использоваться с целью прогнозирования шансов наступления беременности после хирургического лечения ГИЭ. Так, при $EFI \geq 5$ шансы наступления беременности в 10,5 раз выше по сравнению с пациентками, которые имеют EFI менее 5. В связи с чем, всем пациенткам с ГИЭ, планирующим беременность рекомендовано определение индекса фертильности, как наиболее надежного прогностического маркера наступления беременности после операции. Отмечено, что после 18 месяцев с момента операции наблюдается значительное снижение шансов наступления спонтанной беременности, в связи с чем пациенткам необходимо рекомендовать проведение ВРТ.

На основании полученных данных предложен оптимизированный алгоритм послеоперационного введения пациенток с глубоким инфилтративным эндометриозом и бесплодием.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения и списка литературы. 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования и разработанный на их основе алгоритм ведения пациенток с глубоким инфилтративным эндометриозом внедрены в практическую деятельность гинекологических отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России и могут быть рекомендованы для работы врачей амбулаторно-поликлинических отделений, гинекологических стационаров.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационной работе целесообразно использовать в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии, в рамках программы подготовки врачей акушеров-гинекологов, разработки информационных материалов.

Учитывая научную ценность исследования роли провоспалительных факторов митохондриального происхождения (DAMPs), передачи сигналов

Notch-1 в патогенезе эндометриоза следует рекомендовать продолжить данные исследования научными коллективами.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 статей, в том числе 4 работы представлены в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных в ВАК. Работы отражают содержание диссертации в полном объеме.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации имеются стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку данной работы.

Заключение

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, 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 на основании проведенных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения для решения актуальной научной задачи – оптимизация тактики ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом с учетом полученных данных.

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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Сафроновой Анастасии Сергеевны обсужден на совещании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России «24» декабря 2021 г. (протокол №4).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Манухин Игорь Борисович

Подпись д.м.н., профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России Игоря Борисовича Манухина заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович



«24» XII 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1. тел. +7 (495) 609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru