

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу
Красильниковой Ангелины Ксенофоновны «Персонафицированный
подход к диагностике и тактике лечения женщин с бесплодием при
«малых» формах эндометриоза», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 –
акушерство и гинекология**

Актуальность темы исследования.

Эндометриоз остается одной из самых загадочных и нерешенных проблем современной гинекологии, прочно удерживая третье место по частоте встречаемости после воспалительных заболеваний женских половых органов, лейомиомы матки и является одной из основных причин бесплодия, болевого синдрома, различных нарушений менструального цикла. По выражению известного американского ученого M.R. Cohen, «эндометриоз - эпидемия от менархе до менопаузы». Частая ассоциация эндометриоза с бесплодием обуславливает высокую социальную значимость этого заболевания. Несмотря на многолетние исследования, вопрос о причинно-следственных связях между развитием эндометриоза и бесплодия остается до конца не решенным. Если ассоциация между эндометриозом и бесплодием наглядно продемонстрирована во многих исследованиях, то до сих пор не ясны причины негативного влияния эндометриоза на фертильность. Даже «малые» формы эндометриоза могут быть ассоциированы со значительным снижением репродуктивной функции. Пока еще нет окончательного ответа на вопрос о том, является ли эндометриоз причиной субфертильности, или эти два патологических состояния у женщин развиваются параллельно и независимо друг от друга. Все это диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области. Особое значение приобретают исследования, посвященные изучению патогенеза самого эндометриоза, что

без сомнения приблизит нас к более полному пониманию взаимосвязи между развитием бесплодия и эндометриоза. Учитывая важную роль иммунологических нарушений в патогенезе эндометриоза, можно предположить, что более детальное выявление иммунных факторов, участвующих в возникновении и росте очагов эндометриоза, может способствовать углублению нашего представления о механизмах развития бесплодия при данном гинекологическом заболевании, а также позволит подойти к разработке новых методов лечения этих пациенток. Анализ литературных данных последних лет, посвященных различным методам лечения эндометриоза, показывает, что пока еще не существует общепринятого, стандартного подхода к лечению данной патологии, нет и надежных предикторов успеха хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия. К сожалению, лечебно-диагностическая лапароскопия не всегда оказывает существенный эффект на восстановление репродуктивной функции женщины с эндометриозом.

В свете вышесказанного диссертационная работа Красильниковой Ангелины Ксенофоновны, посвященная изучению патогенетических механизмов развития бесплодия, ассоциированного с «малыми» формами генитального эндометриоза, а также направленная на разработку новых способов прогнозирования успеха хирургического лечения и созданию персонализированного подхода к назначению иммуномодулирующих препаратов в раннем послеоперационном периоде для повышения эффективности восстановления репродуктивной функции пациенток с эндометриозом, является актуальной и современной.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Красильниковой А.К., обусловлена четко поставленной целью,

полностью соответствующей названию и содержанию диссертации, адекватными по отношению к цели задачами, полноценной и современной программой обследования пациенток и статистическими методами исследования с использованием вариационного, дисперсионного, ROC-анализов, что обеспечило получение достоверных результатов и выводов.

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной клинической группе пациенток: в исследование включено 453 женщины активного репродуктивного возраста, проходивших обследование и лечение по поводу бесплодия и связанного с ним генитального эндометриоза, подтвержденного на основании лапароскопии. Автором грамотно проведена рандомизация пациенток по группам исследования. Представленные в исследовании группы достаточны по количеству пациенток, репрезентативны по независимым характеристикам, доказана их однородность и нормальность распределения в группах. В связи с этим, достоверность полученных автором результатов исследований, не вызывает сомнений.

При выполнении работы автором были использованы современные высокоинформативные стандартизированные клинические, инструментальные, морфологические, иммунологические и статистические методы исследования, предоставившие возможность решить поставленные задачи на высоком методологическом уровне и получить достоверные выводы. Положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы.

Диссертационная работа хорошо иллюстрирована таблицами, рисунками, что подтверждает достоверность проведенных исследований.

Достоверность и новизна исследования.

Достоверность и новизна исследования несомненна, что подтверждается наличием двух патентов на изобретение, основанных на результатах диссертационного исследования. В результате исследования

расширены представления о патогенезе не только генитального эндометриоза, но и связанного с ним бесплодия. Установлены особенности регуляции реакций гуморального и врожденного звеньев иммунитета у женщин с нарушением репродуктивной функции при «малых» формах эндометриоза.

Проведение дифференцированного анализа иммунологических показателей в зависимости от стадии эндометриоза позволило автору выделить иммунологические факторы, которые, с одной стороны, связаны с механизмами формирования эндометриоидных очагов, а с другой стороны, способствуют прогрессированию заболевания. По мнению автора, в основе возможности развития эктопического эндометрия в перитонеальной полости лежит усиление аутореактивности организма, о чем свидетельствует высокий уровень активации В-1 и $\gamma\delta$ Т лимфоцитов, играющих важную роль в продукции аутоантител, а также неспособность клеток фагоцитарного звена иммунитета к распознаванию и удалению клеточного дебриса за счет угнетения у них функции «клеток-мусорщиков». Развитию уже сформировавшегося очага эндометриоза способствует усиленная системная и локальная продукция цитокинов Th2 типа, в частности, IL-4 и IL-6. Несбалансированная активация фагоцитов крови и перитонеальной жидкости, проявляющаяся усиленной продукцией ими провоспалительных цитокинов, также играет важную роль в очагах эндометриоза.

Особое значение имеет установленный автором факт отличия иммунологического фона пациенток с бесплодием при «малых» формах эндометриоза от такого при распространенном эндометриозе, поскольку именно эти иммунологические нарушения могут определять особенности фертильной функции у этих пациенток. Так, по данным Красильниковой А.К., только у пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием повышается системная продукция лимфоцитами IL-5 и усиливается экспрессия TLR2 моноцитами.

В ходе исследования диссертантом были установлены наиболее значимые показатели, которые позволяют прогнозировать наступление беременности после проведения лапароскопии у пациенток с «малыми» формами эндометриоза, в число которых входят В-1 лимфоциты, CD86+ нейтрофилы и IL1 β + моноциты.

Впервые было установлено влияние *in vitro* и *in vivo* иммуномодуляторов Пентоксифиллин и ГМДП на состояния иммунной системы пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием. Ретроспективный анализ данных в зависимости от последующего наступления беременности позволил выявить взаимосвязь между изначальным иммунологическим фоном и особенностями ответа иммунной системы на терапию с применением иммуномодуляторов и успехом наступления беременности у пациенток с эндометриозом после различных видов лечения. На основании полученных данных автором был разработан алгоритм персонализированного назначения комбинированного лечения с включением иммуномодуляторов в раннем послеоперационном периоде женщинам с эндометриозом «малых» форм и бесплодием.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Проведенное к ходе данного исследования углубленное изучение показателей, характеризующих развитие гуморального и врожденного иммунитета на системном и локальном уровнях у женщин с эндометриозом, существенно расширило наши представления о патогенезе не только генитального эндометриоза, но и связанного с ним бесплодия.

Научно обоснованы способы прогнозирования эффективности хирургического лечения бесплодия у женщин с «малыми» формами генитального эндометриоза.

Убедительно продемонстрирована целесообразность назначения иммуномодулирующих препаратов в раннем послеоперационном периоде у женщин с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием. Предложен

персонифицированный подход в их использовании. Разработан алгоритм обследования и тактики ведения данных пациенток до и после хирургического лечения, приводящий к увеличению частоты наступления спонтанной беременности.

Разработан протокол «Прогнозирование восстановления репродуктивной функции у пациенток с бесплодием и эндометриозом I-II стадии после проведения лечебно-диагностической лапароскопии» для клинической апробации, что позволит врачу акушеру-гинекологу еще на дооперационном этапе оценить шанс наступления беременности после лапароскопии, своевременно скорректировать тактику ведения больных и решить вопрос о необходимости проведения ЭКО.

Материалы проведенного исследования достаточно освещены на многочисленных научно-практических конференциях, международных конгрессах. Автором опубликовано 54 печатные работы, в том числе 16 – в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России), получено 2 патента на изобретение. Печатные работы, опубликованные по теме диссертации, отражают собой полученные автором данные в полном объеме.

Полученные результаты используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. Городкова» Минздрава России и кафедре акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

Материалы исследования нашли свое применение в работе женской консультации, гинекологической клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и качество оформления.

Материалы диссертации изложены на 397 страницах машинописного текста и хорошо иллюстрированы. Диссертация построена по традиционной схеме, включающей в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 9 глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы состоит из 504 источников и содержит достаточное число цитируемых работ отечественных и зарубежных авторов.

Во введение обоснована актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, приведены сведения об апробации и реализации полученных в ходе исследования научных данных. Описывается личный вклад автора в проведенное исследование, приводятся данные о структуре диссертации и основных публикациях автора.

В главе, посвященной обзору литературы, дан глубокий анализ мнения отечественных и зарубежных исследователей по вопросам патогенеза, диагностики, тактики лечения бесплодия при генитальном эндометриозе, в частности, «малых» форм.

В главах, посвященных собственным исследованиям, Красильниковой А.К. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинико-анамнестических, инструментальных, иммунологических методов исследования. Четко и убедительно показана роль регуляции реакций гуморального и врожденного звеньев иммунитета в развитии эндометриоза, а также в нарушении репродуктивной функции при «малых» формах эндометриоза. Соискатель убедительно показал все преимущества комбинированной терапии с использованием персонифицированного подхода к назначению иммуномодулирующих препаратов в раннем послеоперационном периоде, что позволит увеличить шансы на наступление спонтанной беременности. Анализ полученных данных, четкая

последовательность и убедительность изложения позволили Красильниковой А.К. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов.

Оформление диссертационной работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям ВАК. Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и рекомендаций сомнений не вызывает. Выводы полностью раскрывают поставленные в исследовании задачи и являются доказанными научными фактами.

Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость данного исследования. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний к диссертации нет. В тоже время в ходе знакомства с диссертацией возник ряд вопросов, которые хотелось бы вынести на обсуждение. Представленные вопросы несколько не уменьшают значение данного исследования, а только подчеркивают интерес к диссертационной работе:

1. На основании проведенного Вами диссертационного исследования какие компоненты иммунной системы Вы считаете основными в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия?
2. В списке литературы Вашей диссертационной работы представлено значительно большее количество иностранных источников по сравнению с отечественными. Означает ли это, что в отечественной литературе меньше уделяется внимания проблеме эндометриоз-ассоциированного бесплодия?

Заключение

Таким образом, диссертация Красильниковой Ангелины Ксенофоновны на тему "Персонафицированный подход к диагностике и тактике лечения женщин с бесплодием при «малых» формах эндометриоза" является законченным научным исследованием, в котором содержится новое

решение научно-практической задачи по выявлению новых иммунных аспектов патогенеза эндометриоза и связанного с ним бесплодия и разработке новой тактике ведения раннего послеоперационного периода у пациенток с эндометриозом I-II стадий с использованием иммуномодуляторов для повышения эффективности восстановления репродуктивной функции пациенток. Работа полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (в ред. Постановления правительства РФ от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор Красильникова Ангелина Ксенофонтовна, достойна присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 - "Акушерство и гинекология".

Официальный оппонент:

Руководитель отдела эндокринологии репродукции
федерального государственного бюджетного
научного учреждения "Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О.Отта",
профессор РАН, д.м.н., профессор

Мария Игоревна Ярмолинская

199034, г. Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, 3

+7 (812) 328-98-89; e-mail: iagmail@ott.ru

Web-сайт: <https://ott.ru>.

Научная специальность – 14.01.01 акушерство и гинекология

Подпись профессора РАН, д.м.н., профессора Марии Игоревны Ярмолинской
«заверяю»

Ученый секретарь

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д.О. Отта»
к.м.н.

Роман Викторович Капустин

15 октября 2018 года

