

## **О Т З Ы В**

### **ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Унаняна Ары Леонидовича  
на диссертационную работу Красильниковой Ангелины Ксенофонтовны  
«Персонализированный 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, по мнению большинства исследователей, является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, поражающих женщин активного репродуктивного возраста. Болевой синдром и бесплодие являются основными клиническими симптомами этого заболевания, существенно снижающими качество жизни пациенток и влияющими на отношения в семье и обществе в целом. Эндометриоз выявляется в 70% случаев у женщин с хроническими тазовыми болями и в 40-60% случаев у пациенток с бесплодием. Поэтому вопросы, связанные с лечением бесплодия у пациенток с эндометриозом являются в настоящее время одними из наиболее актуальных в современной гинекологии.

До сих пор механизмы, приводящие к нарушению репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом, особенно с «малыми» формами эндометриоза, до конца не установлены. Нет единого мнения о тактике ведения данных пациенток. Хотя лечебно-диагностическая лапароскопия остается «золотым стандартом» лечения женщин с эндометриозом, но эффективность восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I-II стадий после хирургического лечения бесплодия остается недостаточно высокой (20-40%). Повышению частоты наступления беременности после лапароскопии могло бы способствовать использование неинвазивных прогностических методов, позволяющих ещё на

дооперационном этапе оценить возможность спонтанного наступления беременности после лапароскопии и решить вопрос о целесообразности применения дополнительных лечебных мероприятий в раннем послеоперационном периоде у каждой конкретной пациентки.

Достаточно давно было показано, что у пациенток с эндометриозом и бесплодием отмечаются изменения реакций адаптивного и врожденного иммунитета. Поэтому наиболее перспективным направлением является поиск и выявление конкретных иммунных изменений при бесплодии и эндометриозе, что могло бы послужить «точкой приложения» действия иммуномодулирующих препаратов, направленного как на коррекцию, так и на улучшение репродуктивной функции пациенток с эндометриозом.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Все научные исследования и выводы являются вполне обоснованными, вытекающие из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений женщин активного репродуктивного возраста, обратившихся по поводу бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, подтвержденного лапароскопически и результатами гистологического материала. Стратификация и рандомизация на группы выполнена грамотно. Группы пациенток репрезентативны и сопоставимы.

В диссертационной работе применены современные методы исследования, обработка полученных данных проведена статистически грамотно.

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований. Таким образом, контингент обследованных и пролеченных пациенток, современные комплексные методы исследования позволили решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведенные клинические наблюдения, результаты морфологических,

иммунологических исследований у пациенток с бесплодием и генитальным эндометриозом, позволяет считать результаты диссертационного исследования достоверными.

### **Достоверность и новизна исследования**

Достоверность, новизна научных положений, выводов и рекомендаций очевидна, так как исследование основано на достаточном фактическом материале, обработанном современными статистическими методами. Автором представлено новое решение актуальной проблемы в современной гинекологии, а именно повышение эффективности восстановления репродуктивной функции пациенток после хирургического лечения на основании персонализированного подхода к медикаментозной коррекции иммунных нарушений, связанных с регуляцией реакций врожденного и гуморального иммунитета, у женщин с бесплодием и эндометриозом I-II стадий.

Новизна данного исследования заключается в том, что в настоящей работе на основании современных иммунологических исследований установлены 3 типа изменений регуляции реакций гуморального и врожденного звеньев иммунитета при эндометриозе и связанном с ним бесплодием: не зависящие от степени тяжести эндометриоза, пропорциональные степени тяжести заболевания и изменения, отмечаемые лишь у пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием.

Автором выявлены иммунологические показатели в периферической крови у пациенток с «малыми» формами эндометриоза, которые позволяют на дооперационном этапе прогнозировать наступление спонтанной беременности после проведения лапароскопии и своевременно определить дальнейшую тактику ведения пациентки. Диссертантом показано и убедительно доказано, что эффективность хирургического лечения бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза зависит от исходного иммунологического фона.

Интерес представляет тот факт, что эффективность использования иммуномодулирующих препаратов (ГМДП, Пентоксифиллин) у женщин с «малыми» формами эндометриоза *in vivo* ранее был доказан в экспериментах *in vitro*.

Впервые показано, что персонифицированное применение в раннем послеоперационном периоде иммуномодуляторов Пентоксифиллин и ГМДП за счет нормализации состояния иммунной системы увеличивает частоту наступления беременности у женщин с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием: Пентоксифиллин способствует снижению активности Th2-зависимых иммунных реакций за счет нормализации синтеза и продукции цитокинов IL-4, IL-5 и IL-6, а ГМДП восстанавливает функции «клеток-мусорщиков» фагоцитов и повышает внутриклеточную экспрессию IL-1 $\beta$  моноцитами.

Вышеизложенные данные позволили автору впервые на основании персонифицированного назначения комбинированного лечения с включением иммуномодуляторов разработать эффективный алгоритм ведения раннего послеоперационного периода женщинам с эндометриозом I-II стадий и бесплодием.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Полученные результаты, несомненно, представляют научный и практический интерес. Расширены и углублены представления о патогенезе генитального эндометриоза, а именно установлены особенности регуляции реакций гуморального и врожденного звеньев иммунитета, ассоциированные не только с развитием генитального эндометриоза, а также с нарушением репродуктивной функции при «малых» формах эндометриоза. В последующем с патогенетических позиций обоснован выбор медикаментозной терапии раннего послеоперационного периода, с применением наиболее безопасных из существующих на современном этапе иммуномодулирующих препаратов, в зависимости от исходного

иммунологического фона у женщин с "малыми" формами эндометриоза и бесплодием. Практическому здравоохранению предложен алгоритм обследования и определения тактики ведения пациенток с эндометриозом I-II стадии и бесплодием до и после хирургического лечения, приводящий к увеличению наступления беременности. Разработанные способы прогнозирования эффективности хирургического лечения бесплодия у женщин с I-II стадией генитального эндометриоза имеют большое значение для практической работы врачей женских консультаций и гинекологических отделений. Разработан протокол «Прогнозирование восстановления репродуктивной функции у пациенток с бесплодием и эндометриозом 1-2 стадии после проведения лечебно-диагностической лапароскопии».

Полученные практические рекомендации внедрены в работу гинекологической клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Основные результаты исследований по теме диссертации были представлены на научно-практических конференциях, международных конгрессах различного уровня, материалы диссертации и разработанные на их основании рекомендации включены в лекции и практические занятия для студентов и ординаторов кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. Городкова» Минздрава России и кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 54 печатные работы, из них 16 - в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России), в том числе получено 2 патента на изобретение.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертация Красильниковой А.К. написана по традиционному плану, изложена на 397 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор

литературы, 9 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 60 отечественных и 444 зарубежных источников. Работа написана хорошим научным языком и имеет четкую структурную и логическую последовательность в изложении материала.

В диссертационной работе представлены обоснование актуальности темы, четкая формулировка цели и задачи диссертации, данные о научной новизне и практическом значении работы, положениях, выносимых на защиту, о внедрении результатов в практику и публикациях по теме диссертации.

Красильниковой А.К. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинических, морфологических, иммунологических методов исследования. Соискатель с максимальной точностью и последовательностью раскрывает иммунные нарушения, лежащие в основе не только развития эндометриоза, но и связанного с ним бесплодия. Выявленные клетки гуморального и врожденного иммунитета на системном уровне стали прогностическими критериями успеха хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I-II стадии. При проведении сравнительной оценки эффективности ведения раннего послеоперационного периода женщин с "малыми" формами эндометриоза и бесплодием продемонстрированы убедительные преимущества перспективности применения препаратов с иммуномодулирующим действием для патогенетически обоснованной терапии генитального эндометриоза, что несомненно, позволит повысить как эффективность лечения эндометриоза, так и связанного с ним бесплодия. Автор показал, что иммунокорректирующая терапия будет наиболее эффективной только при индивидуальном подборе препаратов, соответствующих состоянию иммунной системы конкретной пациентки с эндометриозом.

Анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили Красильниковой А.К. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат отражает содержание диссертации и соответствует теме исследования. Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость данного исследования. Общая оценка представленной работы положительная. По существу, замечаний нет.

В ходе ознакомления с диссертацией Красильниковой Ангилины Ксенофоновны возникли следующие вопросы:

1. Возможно ли широкое внедрение предикторов персонифицированной терапии эндометриоза в клиническую практику?
2. Можно ли отнести эндометриоз к истинным аутоиммунным заболеваниям?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Красильниковой Ангилины Ксенофоновны на тему "Персонифицированный подход к диагностике и тактике лечения женщин с бесплодием при «малых» формах эндометриоза" является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение научно-практической проблемы 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 присуждении учёных степеней», утверждённого 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 Ангилина Ксенофоновна, достойна присвоения

