

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И.Кулакова»

Минздрава России,

академик РАН, д.м.н., профессор,

заслуженный деятель науки РФ



Суших Г.Т.

2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Красильниковой Ангелины Ксенофонтовны на тему «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 выполненной работы

Несмотря на более чем вековую историю изучения, эндометриоз остается нерешенной медико-социальной проблемой. Уровень заболеваемости эндометриозом продолжает расти и в настоящее время в структуре гинекологических заболеваний занимает 3-е место, уступая лишь воспалительным заболеваниям и лейомиоме матки. Актуальность проблемы эндометриоза определяется не только его высокой распространенностью, но и клиническими проявлениями, которые отрицательно влияют на психоэмоциональное состояние женщин и значительно снижают качество жизни. Особая актуальность проблемы генитального эндометриоза связана с нарушением репродуктивной функции. Частота генитального эндометриоза в структуре причин бесплодия составляет 20-80% и не имеет тенденции к снижению, особенно среди женщин активного репродуктивного возраста.

Существующие на современном этапе факторы развития бесплодия при генитальном эндометриозе отличаются мультифакториальностью, что до сих пор вносит неясность в причины негативного влияния эндометриоза на фертильность. Даже «малые» формы эндометриоза могут быть ассоциированы со значительным снижением репродукции. Все это диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Особенности состояния иммунной системы при эндометриозе достаточно давно стали предметом пристального изучения. Выявление иммунных механизмов развития эндометриоза позволит расширить наши представления о механизмах развития бесплодия при данном гинекологическом заболевании, а также подойти к разработке новых методов неинвазивной диагностики и лечения этих пациенток, определить группы больных наиболее перспективных для спонтанного восстановления репродуктивной функции.

Диссертационная работа Красильниковой Ангелины Ксенофоновны посвящена актуальной проблеме современной гинекологии, имеет большую теоретическую и практическую значимость, обусловленную повышением эффективности восстановления репродуктивной функции пациенток после хирургического лечения. На основании персонифицированного подхода к медикаментозной коррекции иммунных нарушений, связанных с регуляцией реакций врожденного и гуморального иммунитета, у женщин с бесплодием и эндометриозом I–II стадий разработаны предикторы эффективности лечения эндометриоза.

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 лапароскопически. 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.

Научная новизна, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций исследования

На основании большого клинического материала автором установлены особенности регуляции реакций гуморального и врожденного звеньев иммунитета, ассоциированные с развитием эндометриоза, а также с нарушением репродуктивной функции при «малых» формах эндометриоза.

Проведение дифференцированного анализа иммунологических показателей в зависимости от стадии эндометриоза позволило выделить

иммунные факторы, которые с одной стороны, связаны с механизмами формирования эндометриoidных очагов, с другой стороны - со степенью тяжести заболевания и изменения иммунного ответа, характерные лишь для пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием.

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. Эффективность применения данных препаратов зависела от исходного иммунологического фона, определяемого до начала хирургического лечения, что позволяет заблаговременно прогнозировать успех хирургического лечения.

На основании полученных результатов впервые разработан алгоритм персонализированного назначения комбинированного лечения с включением иммуномодуляторов Пентоксифиллин и глюкозаминилмурамилдипептид в раннем послеоперационном периоде женщинам с эндометриозом I–II стадий и бесплодием.

Разработан протокол «Прогнозирование восстановления репродуктивной функции у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии после проведения лечебно-диагностической лапароскопии» для клинической апробации.

Объем выборки является достаточным для получения достоверных результатов.

Цель и задачи, поставленные автором, реализованы полностью. Выводы изложены в соответствии с поставленными задачами. Сформулированные рекомендации логично вытекают и из выводов.

По теме диссертации опубликовано 57 печатных работ, среди них 16 – в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России), получено 2 патента на изобретение. Результаты доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и конгрессах.

Автореферат Красильниковой А.К. полностью отражает диссертационную работу и соответствует ее основным положениям.

Значимость для науки полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе Красильниковой А.К. результаты позволяют существенно дополнить и расширить существующие теоретические представления о патогенезе генитального эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия, прогнозировать с высокой точностью эффективность хирургического лечения бесплодия у женщин с I–II стадией генитального эндометриоза, что позволит еще на дооперационном этапе оценить шансы наступления беременности после лапароскопии. Результаты работы убедительно демонстрируют целесообразность персонализированного подхода в назначении иммуномодулирующих препаратов в раннем послеоперационном периоде у женщин с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием и своевременно решить вопрос о необходимости проведения ЭКО.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанные способы прогнозирования эффективности хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадии, прошедшие предрегистрационное испытание в клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, предлагаемый алгоритм персонализированного подхода в использовании

иммуномодулирующих препаратов в раннем послеоперационном периоде у женщин с «малыми» формами эндометриоза и бесплодия рекомендуются к широкому внедрению в работу женских консультаций и акушерских стационаров Российской Федерации. Результаты исследования необходимо включать в образовательные программы образовательных учреждений высшего и дополнительного образования, подготавливающих специалистов по профилю «акушерство и гинекология».

Заключение

Таким образом, диссертация Красильниковой Ангилины Ксенофонтовны на тему "Персонифицированный подход к диагностике и тактике лечения женщин с бесплодием при «малых» формах эндометриоза" является законченным научным исследованием, в котором содержится новое решение научно-практической проблемы по выявлению новых иммунных аспектов патогенеза эндометриоза и связанного с ним бесплодия и разработке новой тактики ведения раннего послеоперационного периода у пациенток с эндометриозом I-II стадий после хирургического вмешательства 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.

Настоящий отзыв подготовлен директором института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России доктором медицинских наук, профессором Назаренко Татьяной Алексеевной.

Отзыв обсужден на Ученом совете федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «27» ноября 2018 г., протокол № 15.

Директор института репродуктивной медицины
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России

доктор медицинских наук,
профессор



Назаренко Татьяна Алексеевна

117997, г. Москва

ул. Академика Опарина, д.4

e-mail: secretariat@oparina4.ru

Телефон: 8(495)438-5225

Подпись д.м.н., профессора Т.А. Назаренко заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова»

Минздрава России, кандидат

медицинских наук, доцент



Павлов Станислав Владиславович