

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кулешова Виталия Михайловича на диссертацию Лагутиной Елены Владимировны на тему «Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Количество бесплодных пар в России достигает, по разным данным, от 10–15% до 17–24%, что представляет важную медицинскую и социально-экономическую проблему. К сожалению, проблема бесплодия в браке имеет тенденцию к росту. Маточное бесплодие занимает в общей структуре женской инфертильности около 50%. Одна из частых его форм — гипоплазия эндометрия, ее верифицируют при сонографически определяемой толщине эндометрия М-эхо менее 7 мм. Точных сведений о распространённости этого состояния нет, поскольку понятие «гипоплазия эндометрия» не стандартизовано. Среди нерешенных проблем в отношении изучения данного состояния, вопросы этиологии и патогенеза эндометриальной гипоплазии, ее корреляции с неудачами имплантации.

В диагностических целях у женщин с подозрением на маточную форму бесплодия используют трансвагинальное УЗИ, гистероскопию и биопсию эндометрия. Современные методы исследования: иммуногистохимическое окрашивание на маркеры рецептивности эндометрия, пролиферации, апоптоза, воспаления не нашли широкого применения в клинической практике. В настоящее время основой рутинной диагностики гипоплазии эндометрия является толщина эндометрия (М-эхо). Однако, объективная оценка имплантационной состоятельности эндометрия возможна только при морфологическом исследовании в сочетании с ИГХ-исследованием ряда маркеров (рецепторы к эстрогену и прогестерону, интегрин, LIF, HOXA-гены,

MUC, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста, колониестимулирующий фактор, ИЛ-15, TGF-1 и др.) в период «окна имплантации». В настоящее время перед исследователями стоит актуальная задача поиска методов, позволяющих повысить прогностическую ценность данных методов исследования.

Терапия гипоплазии эндометрия также представляет собой нерешенную задачу. Среди представленных методов лечения ни один не является эталонным, с прогнозируемым результатом. Большинство из предложенных к настоящему времени способов лечения маточной формы infertility (использование аутоплазмы, гормональной терапии, колониестимулирующего фактора, скретчинга эндометрия и др.) дискуссионны, их эффективность и безопасность требует дальнейшего изучения в исследованиях высокого качества. Отечественными специалистами предложены методы физиотерапии (ФТ) для лечения гинекологических заболеваний, в частности, есть данные о результативности ФТ, входящей в комплексное лечение эндометриальной гипоплазии эндометрия; отмечено улучшение репродуктивных исходов. Однако эти методы при лечении гинекологических заболеваний к настоящему времени недостаточно изучены, в зарубежной литературе мало описаны, их вес с позиций доказательной медицины крайне недостаточен. Интерференцтерапия — новое направление ФТ — также пока не имеет убедительной доказательной базы, что обосновывает актуальность проведения исследований с позиций доказательной медицины.

В этой связи диссертационное исследование Лагутиной Елены Владимировны на тему «Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения», направленное на улучшение репродуктивных исходов пациенток с маточной формой бесплодия на фоне эндометриальной гипоплазии, является чрезвычайно актуальным.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Лагутиной Елены Владимировны, обусловлена адекватно построенной программой и дизайном исследований и не вызывает сомнений. Достоверность результатов подтверждается современными методами и объемом проведенного исследования, обеспечивающими статистически значимые положения, выводы и рекомендации.

На ретроспективном этапе исследования был проведен экспертный анализ данных медицинских карт 578 пациенток с неудачами имплантации при ЭКО в анамнезе, имеющих верифицированный диагноз «Женское бесплодие маточного происхождения» (N97.2). Были исследованы причины маточного бесплодия (преобладали гипоплазия эндометрия, полипы) в изучаемой когорте пациенток. Для участия во втором этапе была отобрана 131 пациентка с маточной формой бесплодия и подтвержденной гипоплазией эндометрия.

На проспективном этапе исследования методом двойной слепой рандомизации сформировали две основные ($n=68$ и $n=63$) и одну контрольную ($n=30$) группу в зависимости от вида получаемой терапии. В группу контроля были включены фертильные женщины, проходящие диспансеризацию, у которых методом сонографии/гистероскопии была исключена гипоплазия эндометрия. В ходе работы были проанализированы клинико-анамнестические факторы риска маточной формы бесплодия и рассчитана их статистическая значимость, этиологические факторы неудач имплантации при ВРТ у пациенток изучаемой когорты, было проведено сравнение эффективности циклической гормональной терапии (ЦГТ) и комплексной терапии, включающей комбинацию ЦГТ, интерференцтерапию и эндометриальный скретчинг, в улучшении репродуктивных исходов у женщин с маточной формой бесплодия и неудачами имплантации в анамнезе.

Положения, выносимые на защиту, в полной мере соответствуют цели и задачам исследования, научно обоснованы. Исходный материал

систематизирован в табличной форме в программе Microsoft Office Excel 2018, для статистической обработки полученных данных использован пакет SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Автор получила аргументированные данные и сделала обоснованные выводы, согласующиеся с целью и задачами работы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертация Лагутиной Елены Владимировны на тему «Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения» выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН.

Научная новизна данной работы

В результате исследования уточнена структура причин маточного бесплодия и определен вклад гипоплазии эндометрия в реализацию неудач имплантации у пациенток, обратившихся в клинику ВРТ (30,1%). Расширены представления о патогенезе неудач имплантации у пациенток, страдающих гипоплазией эндометрия. Выявлены закономерности, дополняющие современную парадигму патогенетической роли дефектной экспрессии гена *HOXA10*, трансмембранного эпителиального муцина, лейкомиа-ингибирующего фактора в период «окна имплантации», в генезе имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток изучаемой когорты. Доказано, что морфофункциональным триггером неудач имплантации служит дисфункция стероидных рецепторов на фоне нарушения ангиоархитектоники эндометрия. Установлены сонографические и доплерометрические особенности морфофункциональных изменений эндометрия при маточном бесплодии, обусловленном гипоплазией эндометрия, их диагностическая ценность. Доказано преимущество комплексного метода лечения, включающего циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриального скретчинга, в преодолении бесплодия и улучшении репродуктивных исходов пациенток изучаемой когорты.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Лагутиной Елены Владимировны вносят существенный вклад как в клиническую практику, так и в научно-прикладные исследования. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, что может повысить частоту наступления беременности в 2,4 раза, живорождения в 4,3 раза, снизить суммарную частоту ранних репродуктивных потерь в 10 раз.

По результатам проведенного диссертационного исследования высказан ряд предложений для использования в клинической практике: целенаправленно выделять группы риска неудач имплантации среди пациенток с маточной инфертильностью, обусловленной гипоплазией эндометрия; для комплексной оценки морфофункциональных изменений эндометрия использовать не только традиционное УЗИ, но и доплерометрию; в период «имплантационного окна» целесообразно проводить пайпель-биопсию эндометрия с дальнейшим морфологическим и ИГХ-исследованием для оценки экспрессии маркеров рецептивности, пролиферации, апоптоза. Комплексное лечение, включающее циклическую гормонотерапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг, позволяет улучшить репродуктивные исходы и снизить частоту неудач имплантации у пациенток с изучаемой когорты.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Лагутиной Елены Владимировны построена традиционно — в монографическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов собственных исследований, их обсуждения, заключений, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка использованной литературы.

Работа написана лаконичным научным языком, имеет четкую структуру и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует всем требованиям ВАК.

Введение диссертационной работы включает обоснование актуальности разработанной темы, описания научной новизны, теоретической и практической значимости работы; включает также четко сформулированную цель. Задачи, материалы и методы исследования соответствуют цели работы.

Анализ обзора литературы показал, что актуальность темы диссертации раскрыта в полной мере, четко обосновано направление исследований. Автор диссертационной работы Лагутина Елена Владимировна продемонстрировала умение анализировать и систематизировать материал, она в полной мере владеет изучаемой научной проблемой. Обзор литературы завершает резюме, в котором обозначены недостаточно исследованные к настоящему времени аспекты изучаемой проблемы, сформулированы перспективные направления для дальнейших исследований.

Во вторую главу включены материалы и методы исследования: в полной мере представлен дизайн исследования, описаны методики проведения используемых диагностических процедур.

В третьей главе описан анализ клинико-анамнестических факторов риска бесплодия маточного генеза, в том числе возраста, антропометрических данных, наличия соматических и гинекологических болезней; проанализированы результаты диагностических методов исследований. Автор диссертационной работы Лагутина Елена Владимировна для расчета факторов риска формирования эндометриальной гипоплазии грамотно применила современные статистические методики.

В четвертой главе описаны результаты морфологических и иммуногистохимических методов исследования пациенток изучаемой когорты. Автор сравнила полученные показатели между группами исследования и контрольной, рассчитала их статистическую значимость.

Пятая глава включает полный анализ результатов собственных исследований автора — сонографического, доплерометрического,

гистероскопического исследований у пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза на фоне гипоплазии эндометрия. Опираясь на результаты исследования, автор диссертационной работы обосновала важность доплерометрии для оценки кровотока и морфофункциональных изменений эндометрия.

Шестая глава диссертационного исследования включает научное обоснование преимущества комплексного лечения, состоящего из ЦГТ, интерференцтерапии и скретчинга эндометрия, в преодолении неудач имплантации у женщин с маточным фактором бесплодия на фоне эндометриальной гипоплазии, в сравнении с моно-ЦГТ. Доказательства результативности комплексной терапии получены при проведении современного иммуногистохимического исследования.

В седьмой главе обсуждаются полученные результаты исследования в их сопоставлении с данными работ других авторов.

При ознакомлении с диссертацией создается впечатление об авторе как об опытном, внимательном исследователе и клиницисте, умеющем грамотно решать поставленные научные задачи и оценивать полученные результаты.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.

В диссертационной работе Лагутиной Елены Владимировны расширены современные представления об этиологии и патогенезе бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия; выявлены клиничко-анамнестические факторы риска репродуктивных неудач у пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия.

В работе отмечено, что наиболее информативными сонографическими и доплерометрическими особенностями морфофункциональных изменений эндометрия у пациенток изучаемой когорты в сравнении с фертильными женщинами следует считать: снижение его толщины, определяемой сонографически (М-эхо), отсутствие трехслойной эхоструктуры эндометрия, снижение маточного и субэндометриального кровотока.

Опираясь на полученные результаты лечения пациенток изучаемой когорты автор диссертационного исследования Лагутина Елена Владимировна

делает вывод, что дополнение комплексной терапии воздействием интерференционных токов и эндометриальным скретчингом позволяет улучшить результаты лечения: восстановить трехслойную структуру эндометрия, увеличить толщину М-эха, улучшить маточный и субэндометриальный кровоток. О позитивных изменениях имплантационной состоятельности эндометрия свидетельствует увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах и в строме эндометрия, повышение экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия, их снижение в железах эндометрия, активация экспрессии CD34, гена HOXA-10, трансмембранного эпителиального муцина и лейкемия-ингибирующего фактора.

На основании показателей репродуктивных исходов у пациенток изучаемой когорты (частота наступления клинической беременности — 29,4% против 12,6%, $p=0,037$; живорождения — 27,9% против 6,3%, $p=0,031$; снижение суммарной частоты ранних репродуктивных потерь — 5,0% против 50%, $p<0,001$), автор диссертационного исследования делает вывод, что комплексное лечение, включающее циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальным скретчингом, эффективнее монотерапии в циклическом режиме у пациенток с маточной формой бесплодия на фоне гипоплазии эндометрия с неудачами имплантации в анамнезе ($p<0,05$).

Следует отметить, что для данной диссертационной работы характерны целостность, внутреннее единство, последовательность и полнота представленных результатов. Работа дает понимание личного вклада автора, завершается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Объем клинических и лабораторно-инструментальных методов исследований достаточен, их результаты достоверны, выводы и практические рекомендации сформулированы грамотно и обоснованы.

Материалы по теме диссертационного исследования были опубликованы в 11 изданиях (из них 6 статей — в журналах, входящих в перечень,

рекомендованный ВАК, а 4 — в изданиях, цитируемых в международной научной базе Scopus), что можно считать достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационной работы, он дает ясное представление о работе в целом, об использованных методах исследований, их результатах и выводах, о научно-теоретической и научно-практической ценности авторского исследования. Существенных замечаний по содержанию и оформлению выполненной диссертационной работы нет.

При ознакомлении с диссертацией Лагутиной Е.В. в плане научной дискуссии и возможных перспектив дальнейшего научного исследования возник вопрос:

1. Как Вы можете объяснить результаты, полученные в Вашем исследовании: комплексная терапия маточного бесплодия, обусловленного эндометриальной дисфункцией, в сравнении с традиционной циклической гормонотерапией. Позитивные результаты комплексного лечения в I группе, полученные при исследовании стероидного профиля эндометрия, маркеров имплантации и ангиогенеза, но отсутствие эффекта в сравниваемых группах относительно динамики маркеров воспаления (CD-56, CD-138, CD-20, CD-8 и CD-4). При этом, клинические результаты терапии в основной группе были статистически достоверно выше (ЧНБ, РРП, живорождения).

Заключение

Диссертационная работа Лагутиной Елены Владимировны на тему «Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной

