

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лагутиной Елены Владимировны на тему «Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Эндометрий толщиной менее 7 мм, определяемой сонографически, в день овуляции или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО, определяют как гипоплазию эндометрия. По современным представлениям, вышеуказанная проблема ассоциирована с повышенным риском неудач имплантации, а его распространенность повышается с увеличением возраста пациентки.

Несмотря на многолетнее изучение проблемы фертильности женщины с гипоплазией эндометрия, сохраняется ряд нерешённых вопросов: термин не стандартизирован, вследствие чего разные исследователи относят к эндометриальной гипоплазии различную толщину эндометрия, что обуславливает существенную разницу частоты этого синдрома, зарегистрированной в разных исследованиях. Не во всех работах подтверждена четкая корреляция между эндометриальной гипоплазией и неудачами имплантации, что, возможно, связано с расхождениями в когортах наблюдаемых пациенток.

Для диагностики гипоплазии эндометрия в настоящее время используют ТвУЗИ, гистероскопию, биопсию эндометрия. Оценка иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия в период «имплантационного окна» (ER, PGR, CD56, CD138, LIF и др.) не нашла широкого применения в рутинной практике. Лучшее разрешение и визуализацию обеспечивает трансвагинальное УЗИ, но для верификации диагноза необходимо морфологическое подтверждение гипопластического эндометрия. В этой связи внимание исследователей обращено на повышение прогностической ценности УЗИ и ИГХ.

Важно отметить, что к настоящему времени лечение бесплодия маточного генеза остается проблематичным и представляет собой весьма сложную, но одновременно важную задачу. В современной научной литературе описано большое разнообразие способов лечения таких пациенток, но большинство из этих методик дискуссионны и требуют дальнейших исследований по оценке эффективности и безопасности. Таким образом, в настоящее время отсутствует метод лечения маточного бесплодия, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией, эффективность и безопасность которого была бы доказана в качественных исследованиях с мощной выборкой. Предлагаемые лечебно-диагностические подходы не систематизированы, не разработан унифицированный алгоритм ведения пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения с прогнозируемой эффективностью.

В литературе, преимущественно отечественной, описаны положительные эффекты на эндометрий при использовании физиотерапевтических методов (ФТ) лечения. Однако, несмотря на десятилетия изучения ФТ-методик в лечении гинекологических заболеваний и положительные результаты терапии, «научный вес» ФТ с точки зрения доказательной медицины пока недостаточно велик. В доступных зарубежных источниках практически нет публикаций об эффективности ФТ в лечении гинекологических заболеваний, но и нет сведений об отсутствии эффекта. Современное и перспективное направление ФТ — интерференцтерапия, однако эффективность и безопасность данного метода также требует дополнительного изучения в исследованиях высокого качества.

На основании вышеизложенного следует заключить, что тема данного исследования актуальна, его результаты востребованы в клинической практике. Цель исследования: повышение эффективности лечения пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия.

В целом цель и задачи исследования сформулированы четко и по существу, каждая последующая задача вытекает из предыдущей, сопровождается выводами. Дизайн диссертационного исследования адекватно спланирован, материал, методы, результаты логично изложены.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автор обосновала вклад клинико-anamnestических факторов в развитие гипоплазии эндометрия, в нарушение рецептивности и имплантации у пациенток изученной когорты. На основании полученных результатов были дополнены имеющиеся сведения о патогенезе репродуктивных неудач у пациенток с гипоплазией эндометрия, расширены существующие представления о патогенетической роли дефектной экспрессии гена *HOXA10*, трансмембранного эпителиального муцина, лейкемия-ингибирующего фактора в период «окна имплантации», в развитии имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток с маточным фактором бесплодия на фоне гипоплазии эндометрия. Соискатель разработала и научно обосновала метод модификации комплексной терапии, включив в нее циклическую гормональную терапию, интерференцтерапию и скретчинг эндометрия.

Достоверность результатов данной диссертационной работы подтверждена современными диагностическими методиками и объемом проведенного исследования, позволяющими обеспечить статистически значимые положения, выводы и практические рекомендации.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационной работы. Автореферат 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 автореферата диссертационной работы нет.

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 и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019г.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



[Handwritten signature]

Фаткуллин Ильдар Фаридович

Подпись *И.Ф. Фаткуллин*
И.Ф. Фаткуллин заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. *И.Г. Мустафин*
" 04 " Октябре 2022 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лагутиной Елены Владимировны на тему: «Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология

Бесплодие маточного генеза – сложная и многогранная проблема с широким спектром этиологических факторов и патогенетических механизмов, которые до сих пор малоизучены и служат предметом активных научных дискуссий. Распространённость бесплодия в России высока и продолжает расти, что представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему.

К маточному фактору относят инфертильность, обусловленную эндометриальной гипоплазией. Точных сведений о распространённости этого состояния нет, поскольку сам термин «гипоплазия эндометрия» не стандартизован, под ним зачастую понимается разная толщина эндометрия. В России о гипоплазии эндометрия говорят при сонографически определяемой толщине эндометрия (М-эхо) 7 мм и менее. Этому же критерию придерживаются многие мировые эксперты.

Этиология и патогенез инфертильности маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, не обобщены и не систематизированы, не во всех работах подтверждена чёткая корреляция между гипоплазией эндометрия и неудачами имплантации.

Так же не стандартизованы диагностические критерии оценки восприимчивости эндометрия. Для выявления гипоплазии эндометрия единственным достоверным и хорошо изученным критерием является толщина эндометрия (М-эхо), но для подтверждения гипоплазии эндометрия необходимо морфологическое исследование. В этой связи важно найти пути повышения прогностической ценности УЗИ и иммуногистохимических исследований.

Предложены различные варианты коррекции гипоплазии эндометрия на этапе подготовки к беременности. Однако в настоящее время отсутствуют веские основания отдавать предпочтение какому-то одному терапевтическому подходу перед любым другим при лечении пациенток изучаемой когорты.

В исследованиях последних лет показана эффективность физиотерапии (ФТ) в улучшении репродуктивных исходов. ФТ включают в состав комплексного лечения гипоплазии эндометрия. В ее задачи входит

восстановление морфофункциональной структуры эндометрия. ФТ обладает большим потенциалом в лечении бесплодия, но в настоящее время эта группа методов мало изучена. Одно из новых направлений ФТ, пока не имеющее достаточной доказательной базы, — интерференцтерапия.

Вышеизложенное обуславливает актуальность настоящей диссертационной работы и ее научно-практическую востребованность. Целью исследования было повышение эффективности лечения пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия.

Автор на основании изучения клинико-anamнестических факторов обосновала их вклад в развитие гипоплазии эндометрия и нарушения имплантации у пациенток. Руководствуясь полученными результатами исследования, автор расширила представления о патогенезе неудач имплантации у пациенток, страдающих гипоплазией эндометрия, дополнила имеющиеся сведения о патогенетической роли дефектной экспрессии гена *HOXA10*, трансмембранного эпителиального муцина, лейкемия-ингибирующего фактора в период «окна имплантации», в генезе имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

Следует признать, что предложенные к настоящему времени инструменты преодоления маточного бесплодия на фоне гипоплазии эндометрия несовершенны. Руководствуясь этим соискатель разработала и научно обосновала метод модификации комплексной терапии, включив в нее циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами скретчинг эндометрия.

Используемые методы исследования и статистического анализа современны и информативны. Достоверность результатов диссертационной работы соискателя подтверждена современными диагностическими методиками и объемом проведенного исследования, обеспечивающими статистически значимые положения, выводы и рекомендации.

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 автореферата диссертационной работы нет.

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 и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Учёным советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019 г.

Профессор кафедры акушерства и
гинекологии, медицинской генетики
ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
(3.1.4.- акушерство и гинекология)

**Герасимов
Алексей Михайлович**

Подпись профессора кафедры Герасимова А. М. «заверяю»:

И.о. ректора ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России,
заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор **Е.В. Борзов**



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
153462, Россия, Ивановская область, г. Иваново, пр. Шереметьевский, д. 8
Тел. 8(4932) 30-17-66
E-mail: adm@isma.ivanovo.ru,
E-mail (личная): quake98@mail.ru

«03» октября 2022г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лагутиной Елены Владимировны на тему: **«Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. — Акушерство и гинекология

В связи с широкой и растущей распространенностью бесплодия в России, актуальная медицинская проблема преодоления инфертильности стала приоритетной задачей для отечественного здравоохранения и одной из важных государственных целей по сохранению репродуктивного здоровья населения. Бесплодие маточного генеза занимает в общей структуре бесплодия до 50%. Этиологические и патогенетические механизмы маточного бесплодия до сих пор малоизучены и служат предметом активных научных дискуссий. Эндометриальная гипоплазия — сонографически определяемая толщина эндометрия (М-эхо) 7 мм и менее — одна из частых и наиболее обсуждаемых форм маточного бесплодия, точных сведений о распространённости этого состояния нет, но по данным ряда зарубежных исследований, составляет до 2,5% в структуре причин обращения за ВРТ. Термин «гипоплазия эндометрия» не стандартизован, под ним разные исследователи понимают разную толщину эндометрия.

Причины и механизмы гипоплазией эндометрия исследованы не до конца, не систематизированы. Кроме того, не во всех работах подтверждена четкая корреляция между гипоплазией эндометрия и неудачами имплантации, что может быть связано с включением в исследования разных когорт пациенток.

С целью оценить имплантационную состоятельность эндометрия автором настоящей работы изучена экспрессия молекулярно-биологических маркеров (интегрины, LIF, HOXA-гены, гликоделин, гепаринсвязывающий фактор, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста, колоние-стимулирующий фактор, ИЛ-15 и др.), но ни один из них не демонстрирует предсказуемую результативность в диагностике нарушений рецептивности эндометрия и не рекомендован к использованию в рутинной практике. Основным методом выявления эндометриальной гипоплазии в настоящее время остается трансвагинальное УЗИ с определением М-эха, гистероскопия и биопсия эндометрия. М-эхо (толщина эндометрия) — единственный на данный момент достоверный и хорошо изученный предиктор успеха имплантации, однако верифицировать гипоплазию эндометрия позволяет только морфологическое исследование с ИГХ-окрашиванием. Это диктует необходимость поиска путей повышения прогностической ценности УЗИ и иммуногистохимических исследований.

К настоящему времени разработаны разные варианты коррекции гипоплазии эндометрия на этапе подготовки к беременности, но полученные доказательства восстановления функции эндометрия и репродуктивных исходов у пациенток данной группы недостаточны. Например, исследована эффективность эстроген-гестагенной терапии (до 52,2%); аутоплазмы (частота

наступления клинической беременности до 44,12%), скретчинга (до 39%), но данные в отношении результативности этих методик противоречивы. Таким образом, в настоящее время нет оснований для предпочтения какого-то одного терапевтического подхода перед любым другим при лечении пациенток изучаемой когорты. Таким образом, несмотря на годы изучения невосприимчивого эндометрия, предлагаемые лечебно-диагностические подходы по-прежнему не систематизированы, не разработан унифицированный алгоритм менеджмента пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения с прогнозируемой эффективностью.

Описаны положительные результаты применения физиотерапии (ФТ) в гинекологии, в частности в улучшении репродуктивных исходов. При комплексном лечении с включением ФТ удавалось достичь восстановления морфофункциональной структуры эндометрия, ускорения процессов регенерации эндометрия и улучшения его иммунологических свойств, стимуляции рецептивности, улучшения кровоснабжения органов малого таза.

Одним из новых направлений ФТ, которое пока не имеет достаточной доказательной базы, является интерференцтерапия и диктует необходимость проведения исследования высокого качества. Однако с позиций доказательной медицины весомость любых методов ФТ в гинекологии не так высока, их эффективность и безопасность нуждается в дальнейшем изучению.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность темы исследования и свидетельствует о важности дополнительного изучения патогенетических механизмов невосприимчивости эндометрия, регенераторно-пластической недостаточности у пациенток с гипоплазией эндометрия, поиску более эффективных методов диагностики и рационального подхода к терапии пациенток изучаемой когорты. Целью исследования было повышение эффективности лечения пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия.

В работе обоснован вклад клинико-анамнестических факторов в развитие гипоплазии эндометрия, в нарушение рецептивности и имплантации у пациенток изученной когорты. На основании полученных результатов автор дополнила имеющиеся сведения о патогенезе репродуктивных неудач у пациенток с гипоплазией эндометрия, расширила существующие представления о патогенетической роли дефектной экспрессии гена *HOXA10*, трансмембранного эпителиального муцина, лейкемия-ингибирующего фактора в период «окна имплантации», в развитии имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток с маточным фактором бесплодия на фоне гипоплазии эндометрия.

Важно отметить, что инструменты преодоления маточного бесплодия на фоне гипоплазии эндометрия, разработанные к настоящему времени несовершенны. Соискатель разработала и научно обосновала метод модификации комплексной терапии, включив в нее циклическую гормональную терапию, интерференцтерапию и скретчинг эндометрия.

Автор использовала в работе современные и информативные методы исследования, выполнила грамотный статистический анализ. Достоверность результатов данной диссертационной работы подтверждена современными

