

**Отзыв официального оппонента – доктора медицинских наук,
профессора Герасимова Алексея Михайловича на диссертацию
Жигаленко Анжелы Рубеновны на тему «Клинико-диагностические
параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология.**

Актуальность темы исследования

На современном этапе развития акушерско-гинекологической науки происходит смена парадигмы восприятия аденомиоза. До недавнего времени эта патология матки рассматривалась как болезнь, поражающая в основном женщин позднего репродуктивного или раннего перименопаузального возраста, у которых репродуктивная функция была завершена. В результате отношение к ней акушеров-гинекологов было довольно «агрессивное» без учёта последующего состояния репродуктивной функции: пациентки подвергались радикальным органосохраняющим операциям. В некоторых случаях после оперативного лечения диагноз аденомиоз не подтверждался, т.к. предоперационная диагностика основывалась лишь на косвенных симптомах, а, к сожалению, патогномоничных проявлений аденомиоза до недавнего времени выявить не удавалось. С другой стороны аденомиоз мог быть «случайной находкой» при исследовании операционного материала, у больных прооперированных по другим показаниям. В результате было сложно оценить истинную частоту встречаемости данного заболевания в общей популяции.

С развитием и внедрением в повседневную врачебную практику высоко чувствительных и высокоточных методов неинвазивной диагностики, аденомиоз значительно «помолодел» и в настоящее время уже позиционируется как одна из возможных причин нарушения

фертильной функции. Проблеме лечения бесплодия на фоне аденомиоза посвящено большое количество публикаций и исследований. Известно, что аденомиоз сопровождается ухудшением рецептивности эндометрия и снижением его восприимчивости к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что приводит к неудачам при проведении ЭКО. Учитывая высокую распространенность аденомиоза среди женщин репродуктивного возраста, вопросы подготовки пациенток с аденомиозом к проведению ЭКО являются весьма актуальными. Другой не маловажной проблемой является сложность в верификации диагноза аденомиоз. В большинстве случаев он сочетается с такими заболеваниями, как наружный эндометриоз (70%), лейомиома матки (50%), гиперплазия эндометрия (35%), эндометриальные полипы (2%) и эндометриальная карцинома, которые могут маскировать собой аденомиоз, в результате чего может быть избрана неправильная тактика ведения пациентки. В современной клинической практике существенно облегчает первичную верификацию аденомиоза применение таких неинвазивных методов исследования как МРТ и УЗ-исследование с определением индексов резистентности, Хатля и т.д. Именно широкое внедрение МРТ позволило предложить использование характеристик так называемой «переходной зоны» в качестве диагностического критерия аденомиоза. В результате этот диагноз все чаще начинает фигурировать у молодых женщин страдающих нарушениями фертильной функции. Однако до настоящего времени протоколы прегравидарной подготовки не включают в себя лечение аденомиоза. Хотя есть сообщения в научной литературе, что применение диеногеста при аденомиозе I-II степени существенно повышают фертильность пролеченных женщин. В то же время влияние на восстановление фертильности при лечении аденомиоза агонистами-ГнРГ, которые очень часто используются в протоколах ВРТ, не оценены и нет сравнительных данных по их эффективности относительно диеногеста.

Так же уже не подвергается сомнению факт реакции эндометрия на наличие эндометриозной болезни у женщины. Постулированы наличие в слизистой оболочке полости матки хронического эндометрита как проявления системного воспалительного ответа, резистентности к прогестерону и состояния хронической гипеэстрогении, что приводит к нарушению рецептивности эндометрия, нарушению менструальной функции и процессов миграции и имплантации. В то же время такие очень важные параметры как определение показателей молекул адгезии в имплантации при аденомиоз-ассоциированном бесплодии не изучены, а это очень важный показатель, который позволяет определять прогнозы эффективности ВРТ. Кроме этого, сегодня не представлен малоинвазивный комплекс диагностических методов, который мог бы характеризовать готовность пациентки с аденомиоз-ассоциированным бесплодием к проведению ЭКО.

В связи с этим диссертационная работа Жигаленко А.Р. посвященная изучению параллелей у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием путем сопоставления клинических и диагностических данных визуализационных методов в совокупности с иммунологическими и морфологическими для выбора адекватной терапии перед ЭКО представляется весьма актуальной и востребованной для практического здравоохранения.

**Научная новизна исследования и полученных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационная работа Жигаленко А.Р. является целостным, самостоятельным исследованием, новизна которого несомненна и подтверждается патентами РФ. В работе впервые проведен анализ клинко-диагностических параллелей при аденомиоз-ассоциированном бесплодии и определены приоритетные диагностические комплексы, включающие

определение индекса резистентности маточных артерий, индекса Хатля по данным УЗИ, определение уровня L-селектина.

Определена чувствительность и специфичность таких гистероскопических критериев, как гиперваскуляризация, темно-красные участки эндометрия и расширенные сосуды.

Проведено наблюдение за беременными после ЭКО у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, оценены методы родоразрешения и состояние новорожденных, что придаёт диссертации особую ценность и придаёт ей признаки эталонности при изучении эффективности ВРТ.

Оценена частота рецидивов аденомиоза после родоразрешения у пациенток с вылеченным аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

Установлена связь между аденомиозом и заболеваниями ЖКТ, которые способствуют повышению уровня гомоцистеина и ведут к осложнениям беременности.

Сформулированные выводы диссертации обоснованы собственными теоретическими заключениями и результатами полученных исследований, не противоречат общепринятым положениям медицинской науки.

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

Целью настоящего исследования явилась оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием направленная на повышение частоты наступления беременности и ее вынашивания в протоколах ЭКО.

В соответствие с поставленной целью автором были определены задачи, которые адекватны цели, в полной мере её раскрывают и полностью решены в ходе проведенного исследования. В работе глубоко изучены особенности гинекологической и экстрагенитальной патологии у

женщин с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, влияющие на прогнозирование исходов ЭКО и беременностей, наступивших после применения ЭКО.

Научные положения, выдвигаемые на защиту, обоснованы. Дизайн исследования позволяет в полной мере достичь поставленные задачи, основан на принципах доказательной медицины. Заключение, выводы, сформулированные в диссертационной работе Жигаленко А.Р., базируются на достаточном количестве материала (обследовано 247 пациенток, обратившихся для проведения процедуры ЭКО с диагнозом бесплодие на фоне аденомиоза из которых в исследование было включено 74 пациентки (49 пациенток-клиническая группа и 25 пациенток-группа контроля). Исследование в клинической группе проводилось в параллельных группах, получающих разные курсы лечения в прегравидарном периоде.

На первом этапе исследования было изучено становление репродуктивного здоровья, проанализирована гинекологическая заболеваемость и экстрагенитальная патология. Второй этап включал изучение клинических, диагностических маркеров аденомиоза включая ультразвуковые, эндоскопические иммунологические и иммуногистохимические методы обследования. На третьем этапе проводилась прегравидарная подготовка в группах исследования с последующим проведением процедуры ЭКО. Итоговый анализ учитывал частоту наступления беременности, ее вынашивания, оценку по шкале АПГАР, состояние мам, получающих реабилитационную терапию в течение года после родов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета STATISTICA. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне $p < 0,05$.

Применяемые в диссертационном исследовании методы исследования современны, позволяют в полной мере решить поставленные задачи.

Научные положения убедительны, аргументированы. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов

и их анализа и полностью раскрывают поставленные задачи, соответствуя им. Автореферат и соответствует содержанию диссертации.

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения

Применение разработанного в ходе исследования алгоритма прегравидарной подготовки пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием позволило достигнуть снижения угрозы прерывания в I триместре в 1,3 раза и прерывания беременности в 6,0 раз, очень ранних преждевременных родов в 1,8 раз, а преждевременных в 3,5 раза; частота кесарева сечения снизилась в 2,3 раза. В работе показано, что отсутствие реабилитации после родов приводит к рецидивированию аденомиоза у 35,71% женщин.

Полученные результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую деятельность медицинских учреждений г. Краснодар, что подтверждается актами внедрения. Основные материалы включены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 185 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 31 таблицей и 82 рисунками.

Во введении представлены убедительные обоснования актуальности проведения настоящего исследования. Четко обозначена цель, для достижения которой предложены и реализованы пути решения - выбран адекватный дизайн исследования, сформулированы задачи. Так же даны полные представления о научной и практической новизне исследования. Представлены положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, внедрении результатов исследования в практическое здравоохранение.

Литературный обзор в полной мере отражает современные достижения медицины, написан с применением глубокого анализа. Достаточно подробно изучены и проанализированы зарубежные данные по теме исследования. Автор грамотно обобщает данные современной литературы, обосновывая необходимость и актуальность диссертационного исследования.

Библиография включает 297 научных литературных источников, в том числе 81 на русском и 216 на английском языках.

В главе «Программа, объект, материалы и методы исследования» изложены результаты изучения состояния здоровья женщин с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, изучены особенности соматического здоровья, проанализированы особенности репродуктивной функции и наличие гинекологической заболеваемости. В ходе исследования автором определены клинические, диагностические маркеры аденомиоза, оценены иммунологические и иммуно-гистохимические показатели. На основании полученных данных предложен алгоритм ведения пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, включающий назначение терапии аденомиоза под контролем иммунологических исследований, с последующим применением ЭКО. Автор провел анализ частоты наступления и вынашивания беременности у пациенток, получавших прегравидарную подготовку по предложенному в диссертационной работе алгоритму. Так же представлен анализ данных по состоянию здоровья новорожденных и частоты рецидивирования аденомиоза у женщин,

получающих реабилитационную терапию в течении года после процедуры ЭКО.

Выводы вытекают из поставленных задач, четко изложены, подтверждены статистически. Практические рекомендации представлены в соответствии с результатами, полученными в ходе исследования, могут применяться в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов.

Практические рекомендации полностью основываются на полученных данных.

Содержание работы в полной мере отражено в печатных работах, 5 из которых включены в издания ВАК.

Принципиальных замечаний по выполнению диссертационной работы

нет. В процессе оппонирования работы возник следующий вопрос:

- Как Вы объясняете различные уровни гомоцистеина в группах исследования?

Заключение

Диссертационная работа Жигаленко Анжелы Рубеновны на тему «Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой, в которой решается актуальная задача акушерства и гинекологии - повышение частоты наступления и доношивания беременности у пациенток с аденомиозом после применения экстракорпорального оплодотворения. По актуальности, объему проведенного исследования, а также научно-практической значимости, диссертационная работа Жигаленко Анжелы Рубеновны соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней и присвоения учёных званий»,

<http://isma.ivanovo.ru> e-mail: adm@isma.ivanovo.ru

СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте докторе медицинских наук, профессоре Герасимове Алексее Михайловиче по диссертации Жигаленко Анжелы Рубеновны на тему: «Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология в Диссертационный совет Д 208.008.10 при Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень (шифр специальности и, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности отрасли науки в совете	Основные работы
Герасимов Алексей Михайлович	19.06.1970 Российская Федерация	доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного	д.м.н. 14.01.01- акушерство и гинекологи я	профессор	14.01.01- акушерство и гинекология медицинские науки	1. Герасимов А.М. Особенности менструальной функции и морфологического состояния эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом Русин А.В., Герасимов А.М., Киселева О.Ю. Молодежный

				инновационный вестник. 2012. Т. 1. № 1. С. 84-85. 2. Герасимов А.М. Влияние диеногеста на морфофункциональное состояние эндометрия при наружном генитальном эндометриозе Герасимов А.М., Кулида Л.В., Брыкин Н.С., Горта Р.Н. Гинекология. 2014. Т. 16. № 3. С. 10-13. 3. Герасимов А.М. Течение беременности и родов у женщин с эндометриозом Герасимов А.М., Васин И.А. Сборник: Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и			учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.		
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

травмами Материалы IV Межрегиональной научно-практической конференции Центрального федерального округа с международным участием для специалистов, оказывающих помощь по медицинской реабилитации. 2016. С. 173-175. 4.Герасимов А.М. Эффективность дооперационной диагностики распространённых форм эндометриоза Малышкина Д.А., Нагорный С.Н., Герасимов А.М. Сборник Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека XII областной						
---	--	--	--	--	--	--

						фестиваль «Молодые ученые - развитию Ивановской области» : межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием. Министерство здравоохранения РФ; Ивановская государственная медицинская академия. 2016. С. 145-147. 5.Герасимов А.М. Возможные причины бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом Баев Т.О., Шаяхмедова О.Р., Герасимов А.М. Сборник Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека XII областной фестиваль «Молодые
--	--	--	--	--	--	---

ученые - развитию Ивановской области» :						
межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием. Министерство здравоохранения РФ; Ивановская государственная медицинская академия. 2016. С. 140-142.						
6.Герасимов А.М. Эффективность гормонального лечения инфильтративных форм эндометриоза Баев Т.О., Нагорный С.Н., Герасимов А.М. Сборник: медико- биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека материалы III всероссийской образовательно-научной						

