

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Соколовой Екатерины Игоревны на тему «Оптимизация терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертационного исследования.

Актуальность темы диссертационного исследования определяется высокой распространенностью эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ) у пациенток позднего репродуктивного возраста и их значительным влиянием на овариальный резерв. Это заболевание является одной из ведущих причин бесплодия и преждевременной овариальной недостаточности, снижая как качество, так и продолжительность жизни женщин. Вопросы по тактике ведения такого контингента пациенток (оперативное лечение или консервативное с применением различных схем гормонотерапии) с точки зрения максимального сохранения овариального запаса остаются дискуссионными. Лапароскопическая цистэктомия является одним из самых распространенных и эффективных методов лечения эндометриом. Послеоперационная гормонотерапия доказано снижает риск рецидива заболевания. Однако, несмотря на прорыв в эндоскопической хирургии и внедрение в практику различных новых методов хирургического гемостаза в конце прошлого века: биполярной и аргоноплазменной коагуляция, современного гемостатического материала, до настоящего времени не выработан единый подход, как к тактике, так и к стратегии хирургического вмешательства при ЭКЯ. Открытым остается вопрос о степени сохранения овариального запаса, идущих на оперативное вмешательство пациенток, который бы позволил бы очень точно определить степени риска дальнейшего угнетения овариального резерва. Внедрение таких гемостатических материалов, которые позволяют избежать термического воздействия на ткань

яичника после проведения цистэктомии значительно расширили возможности сохранения овариального резерва, однако их применение ограничено при больших размерах эндометриом, выраженном спаечном процессе, рецидивах заболевания и т.д. Очень небольшое количество исследований посвящено применению техник хирургического гемостаза без использования энергозависимых методов. Дискуссионным остается вопрос продолжительности и вида послеоперационной адъювантной терапии. Таким образом, с этих позиций, цель, поставленная автором исследования - повышение возможности сохранения овариального резерва при лечении эндометриоидных кист яичников в позднем репродуктивном возрасте - является более, чем актуальной.

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

Обоснованность и достоверность результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, подтверждаются качественным дизайном и методологией проведенного исследования, достаточным объемом материала, современными методами исследования, включая методы статистической обработки полученных данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования. В исследование включено 222 пациентки репродуктивного возраста (18-45 лет) с наличием впервые выявленной односторонней эндометриоидной кисты яичника диаметром 4-7 см. Проведен анализ гормонального профиля и овариального резерва пациенток (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ, ингибин- β), исследован цитокиновый баланс (IL10, IL6, IL2, TNF- α , ПВИ), система ПОЛ/АОС (ДК, МДА, СОД, МСМ, E280, у.е ОП, МДА/СОД) периферической крови и перитонеальной жидкости. В послеоперационном периоде (после цистэктомии с применением рассасывающегося гемостатического материала) 32 женщинам с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста был применен комплекс разработанных автором мероприятий: терапия диеногестом в течении 6 месяцев в сочетании с

внутривенным капельным введением рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) в дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия интраоперационно и далее двукратно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода. Проведена оценка влияния данного подхода на течение послеоперационного периода, цитокиновый баланс и систему ПОЛ/АОС периферической крови и перитонеальной жидкости, а также клиническая оценка эффективности этой терапии с акцентом на состояние овариального резерва. Установлена связь с факторами, приводящими к неблагоприятным результатам хирургического лечения (повышение концентрации продуктов эндогенной интоксикации периферической крови и перитонеальной жидкости), а также увеличение параметров цитокинового профиля, триггером которых являются энергоемкие методы гемостаза и аномальный дефицит IL-2. В исследовании Соколовой Е.И. показано положительное влияние применения гемостатических материалов в качестве хирургического метода гемостаза в сочетании с терапией диеногестом и иммуностропным фактором (IL-2) на предупреждение риска снижения овариального резерва у пациенток в позднем репродуктивном возрасте. Полученные автором данные вносят существенный вклад в оптимизацию тактики у пациентов с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте.

Диссертационное исследование выстроено логично по классической схеме. Цель и задачи исследования сформулированы четко. Проведен анализ клинических, инструментальных и лабораторных показателей, произведена адекватная статистическая обработка полученной информации. Результаты исследования в виде таблиц и рисунков. Детальность описания полученных данных позволяет квалифицировать результаты работы, как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как обоснованные. Основные результаты проведенных исследований применяются в лечебно-диагностическом и преподавательском процессе в отделениях гинекологии

Краснодара и Краснодарского края и ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, основанные на достаточном клиническом материале (222 пациентки, перенесшие лапароскопическую цистэктомию), четко аргументированы, обоснованы и достоверны, а также соответствуют формуле специальности – «акушерство и гинекология».

Достоверность и новизна научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В настоящее время не принята единая тактика ведения пациенток с эндометриомами с точки зрения сохранения овариального резерва (в том числе у пациенток с физиологически сниженным ОР). В этой связи, выбор тактики ведения пациенток в позднем репродуктивном возрасте с наличием ЭКЯ мог бы помочь решить вопрос о наиболее благоприятном в отношении ОР методе патогенетически обоснованной терапии.

В данной работе впервые представлен результат применения энергоемких методов гемостаза (БПК, АПК) при проведении лапароскопической цистэктомии в сравнении с использованием ГСМ без применения электрохирургического гемостаза. Мощность выборки, используемая в анализе достаточная, включающая 257 случаев клинических наблюдений. Группы сравнения сопоставимы и сравнимы. Применение научного анализа с использованием современных методов статистики, проводимой с использованием параметрических и непараметрических критериев, является подтверждением достоверности расчетов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Автором предложен современный патогенетически обоснованный подход к использованию ГСМ при цистэктомии с последующей адъювантной гормональной иммуностропной терапией, восстанавливающей доказанный дефицит IL-2. Данный подход позволил сохранить овариальный резерв у данного контингента женщин. Анализируя состояние про- и

антиоксидантной системы, как периферической крови, так перитонеальной жидкости, у пациенток с эндометриоидными кистами независимо от возраста выявлено усиление процессов окислительного стресса за счет интенсификации процессов перекисного окисления. Кроме того, автором доказан дефицит IL-2 (обеспечивающего иммунореактивность), приводящий к провоспалительному дисбалансу цитокинового профиля периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ. Одним из важнейших клинических моментов, является выявленный факт интенсификации проапоптического влияния с торможением регенеративно-восстановительных процессов при применении электрохирургических методов гемостаза (БПК, АПК) у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте. В свою очередь, применение гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы, при цистэктомии без применения энергоемких методов гемостаза вызывает минимальные сдвиги в системе ПОЛ/АОС и цитокиновом балансе у всех пациенток с ЭКЯ.

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения.

Результаты проведенного исследования имеют прикладное значение в акушерстве и гинекологии в связи, поскольку предложенная патогенетически обоснованная тактика ведения пациенток позднего репродуктивного возраста с ЭКЯ позволяет сохранить овариальный резерв у женщин позднего репродуктивного возраста. Сущность предложенной тактики заключается в проведении лапароскопической цистэктомии с максимальным воздержанием от применения методов электрохирургического гемостаза и использованием современного гемостатического материала, а также введением в послеоперационном периоде адъювантной терапии диеногестом в сочетании с иммуностропной терапией рекомбинантным интерлейкином-2. Данная тактика ведения пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте позволяет практически на исходном уровне сохранить овариальный резерв.

Результаты проведенного исследования внедрены в работу гинекологических отделений Клиники ФГБОУ ВО "Кубанского государственного медицинского университета" Министерства здравоохранения РФ, ГБУЗ "НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ Родильного дома г. Краснодара. Материалы полученных исследований внедрены в учебный процесс обучающихся студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ.

Оценка содержания работы.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле. Материалы диссертации изложены на 186 страницах машинописного текста, иллюстрированы 35 таблицами и 38 рисунками. Список литературы содержит 150 источников: 69 отечественных работ и 81 зарубежные. Исследование включает введение, обзор литературы, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практических рекомендаций.

Во введение подробно освещены актуальность изучаемой темы, современное состояние проблемы, современные методы диагностики и лечения, описаны методики обследования и различных видов хирургического лечения ЭКЯ, приведены результаты послеоперационного лечения пациенток после применения различных энергозависимых методов гемостаза, их анализ и статистическая обработка. С использованием этих результатов обоснованы научные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, внедрении результатов в практическое здравоохранение, материалы и методы, используемые в диссертации, дизайн исследования и критерии включения и исключения пациенток основной и контрольной групп. Отражен личный вклад автора. Приведены выводы и практические рекомендации, которые представляют собой систему поддержки принятия решения при

выборе тактики ведения пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте.

В главе «Обзор литературы» автор подробно описал имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе факты с их критическим анализом, сделав при этом акцент на отсутствие единого подхода к механизмам патогенеза ЭКЯ, как следствие, отсутствие высокоэффективных способов сохранения овуляторного резерва при данной патологии. Навыки работы с литературными данными, умение их анализировать и систематизировать позволили автору четко обосновать актуальность исследования.

Во главе «Результаты собственных исследований», проведена сравнительную оценку применения различных видов эндохирургического гемостаза при энуклеации эндометриоидных кист яичников и сравнительный анализ различной терапии у пациенток после энуклеации эндометриоидных кист яичников с применением гемостатического материала.

Третья глава посвящена обсуждению полученных результатов. Работа построена логически из фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Статистическая обработка результатов, проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Выводы и научные положения обоснованы и конкретны, полностью отвечают задачам исследования, соответствуют логике дизайна исследования. Практические рекомендации вытекают из полученных данных.

Основные разделы диссертации доложены и обсуждены в виде 6 устных докладов на межрегиональных и общероссийских конференциях. По материалам исследования опубликовано 7 работ, включая 3 статьи в российских журналах, включенных в Перечень ВАК.

Работа является законченным научным исследованием, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне, посвященным решению актуальной научно-практической задачи. Полученные результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

высшего образования "Кемеровский государственный медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России

Адрес: 650056, г.Кемерово ул. Ворошилова, д.22А.

Тел.: +7(3842)73-48-56; E-mail: kemsma@kemsma.ru

В диссертационный совет Д 208.008.10.
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

Сведения об оппоненте

по диссертации Соколовой Екатерины Игоревна на тему «Оптимизация терапии эндометриозных кист
яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защита диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)
Артымук Наталья Владимировна	1970г, Гражданство Российской Федерации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кемеровский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации заведующий кафедрой акушерства и	д.м.н. – 14.01.01 – акушерство и гинекология	профессор	14.01.01	1. Артымук Н. В., Тачкова О. А., Данилова Л. Н. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 39–44. 2. Артымук Н.В., Зотова О.А., Шакирова Е.А., Рыбников С.В., Данилова Л.Н., Эффективность комбинированного лечения эндометриом яичников. Эндоскопическая хирургия 2019, т. 25, № 2, с. 35-39 https://doi.org/10.17116/endoskop201925021 35 3. Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова

		гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой				Л.Н., Поленок Е.Г. Клинико-анамнестические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 28–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-28-30 4. Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Мать и дитя в Кузбассе №4(75) 2018.С.31-36 5. Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов В.О., Рыбников С.В., Тачкова О.А., Черняева В.И. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста. Проблемы репродукции. 2017. Т. 2. С. 61-65. doi: 10.17116/repro201723261-65
--	--	--	--	--	--	---

Официальный оппонент

Ректор ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Минздрава России

Печать

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кемеровский государственный медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России

Адрес: 650029, г.Кемерово ул. Ворошилова, д.22А. Тел.: +7(3842)73-48-56; E-mail: kemsma@kemsma.ru

Н.В. Артымук

Т.В. Попонникова

By George E.C.