

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии с курсом урологии с клиникой, ведущего научного сотрудника НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Боровца Сергея Юрьевича по диссертационной работе Гасанова Натига Гасан Оглы на тему: «Персонификация методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий», представленное к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Актуальность исследования

Азооспермия является наиболее трудным для преодоления фактором мужского бесплодия. В недавнем прошлом вариантами помощи бесплодным парам при наличии азооспермии были реконструктивная хирургия семявыносящих путей, донорская инсеминация или усыновление. Однако реконструкция семявыносящих путей эффективна лишь при некоторых формах обструктивной азооспермии (ОА). Многие пациенты, прежде чем перейти к использованию донорских гамет или усыновлению, стремятся испробовать все возможные варианты для получения собственного биологического потомства, а для некоторых семейных пар эти меры и вовсе оказываются неприемлемы. В настоящее время, благодаря внедрению методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), многие мужчины с азооспермией получили возможность стать отцами, если в тестикулярных биоптатах или аспирированной эпидидимальной плазме удаётся обнаружить сперматозоиды, пригодные для интрацитоплазматической инъекции (ICSI) в программе ВРТ.

Азооспермию, определяемую как отсутствие сперматозоидов в эякуляте, выявляют примерно у 1% мужского населения и у 10–15% бесплодных мужчин. В отличие от ОА, когда имеется обструкция семявыносящих протоков, необструктивная азооспермия (НОА) характеризуется полным отсутствием сперматозоидов в семенной жидкости

из-за значимых нарушений сперматогенеза или его отсутствия. Большинство мужчин с диагнозом азооспермия считают бесплодными, однако ряд пациентов могут достичь биологического отцовства при помощи хирургического или медикаментозного лечения. Успех проведения хирургической экстракции сперматозоидов гарантирован у пациентов с ОА, тогда как при НОА, характеризующейся сперматогенной недостаточностью, частота получения сперматозоидов низкая и существенно зависит от техники хирургического вмешательства и степени нарушения сперматогенеза. Экстракция сперматозоидов путем микродиссекции яичка (micro-TESE), впервые предложенная P.N. Schlegel и P.S. Li, в настоящее время является методом выбора при НОА. Важно отметить, что определить степень нарушений сперматогенеза до выполнения биопсии яичка и получения результатов гистологического исследования биоптатов, весьма сложно. Это существенно ограничивает понимание вероятности успеха проведения micro-TESE и делает консультирование пациента неоптимальным. Даже диагностическая биопсия яичек, как описывают некоторые авторы, имеет небольшую прогностическую ценность ввиду потенциальной гетерогенности нарушений эпителия семенных канальцев и случайного характера получения тестикулярных биоптатов. Гормональный профиль пациента и объем яичка в настоящее время рассматривают в качестве возможных маркеров успешного проведения micro-TESE. Несмотря на то, что фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) наряду с ингибином В используется клиницистами в рутинной практике в качестве предиктора успешности проведения micro-TESE (вероятности обнаружения сперматозоидов), изолированная оценка уровня ФСГ представляется недостаточно надежным предиктором успешности проведения micro-TESE, его взаимосвязь с результатами операции определенно не является линейной. Было бы логично попытаться объединить данные клинических и биохимических показателей, чтобы произвести их комплексную оценку, выявить основные закономерности, соответствующие различным фенотипам яичек при НОА. Иными словами, вероятность

успешного получения сперматозоидов во время биопсии яичка не зависит только от гормонального профиля пациента. Опираясь на гормональный профиль, становится возможным лишь предположить, в каком состоянии находится паренхима яичек, прогнозирование результатов биопсии затруднено. Совместную оценку клинических данных, гормонального профиля и гистопатологических результатов исследования тканей биоптатов яичек в настоящее время в рутинной практике не проводят. Широко используемая классификация, включающая гипосперматогенез, задержку созревания сперматозоидов и Сертоли-клеточный синдром, не отражает всех возможных нарушений сперматогенеза.

Все вышесказанное определяет актуальность проблемы и делает работу Гасанова Н.Г.О своевременной и весьма актуальной, поскольку ее конечная цель - оптимизация результатов хирургического получения сперматозоидов и репродуктивных результатов в семейных парах при наличии азооспермии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации

Работа выполнена на высоком научно-практическом и методологическом уровне, с использованием современных исследовательских и статистических методик. Объем клинического материала достаточен для анализа результатов хирургического получения сперматозоидов, а детальный анализ результатов свидетельствует об их достоверности. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, аргументированы и соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в работе, основаны на объективных результатах обследования пациентов с помощью современных методик клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, а также на проведении расчетов с помощью современных статистических методов. Выявлены достоверные различия (в том числе, вероятности обнаружения

сперматозоидов и степени фрагментации их ДНК) при выполнении разных методов биопсии придатков яичек и тестикулярной ткани у больных ОА и НОА. Диссертация выполнена на современном научно-методическом уровне. Выводы основаны на результатах проведенных исследований и полностью соответствуют поставленным задачам. Все вышеперечисленное доказывает, что результаты, полученные в ходе работы следует считать достоверными, а сформулированные на их основании выводы - обоснованными.

Результаты исследования в полном объеме отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, отражающие основные результаты диссертации, из них 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России и 3 статьи, включенных в международную базу цитирования Scopus.

Научная новизна исследования

В своей работе автор доказал отсутствие влияния андрологических факторов на частоту рождения детей при азооспермии в тех случаях, когда удаётся получить сперматозоиды в достаточном количестве и приемлемого качества. В отношении оценки безопасности проведения оперативных вмешательств, научно подтверждена и обоснована безопасность открытых микрохирургических методов биопсии яичка и его придатка. Автором впервые продемонстрированы неблагоприятные репродуктивные результаты у пациентов с азооспермией на фоне умеренного изолированного повышения уровня фолликулостимулирующего гормона в плазме крови. Впервые продемонстрировано наличие шансов на успешное получение сперматозоидов при повторной открытой микродиссекционной биопсии яичка при сертоликлеточном синдроме, диагностированном по результатам первичного гистологического исследования биоптатов яичка. Также подтверждено отсутствие сильной линейной зависимости между

эффективностью различных методов хирургического получения сперматозоидов и эндокринными факторами.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Изучены и подробно описаны репродуктивные результаты применения различных вариантов хирургического получения сперматозоидов и определены основные виды осложнений биопсии яичка, что позволяет минимизировать риск нежелательных явлений. В данном исследовании определены наиболее значимые факторы, на которые можно ориентироваться для прогнозирования вероятности успешного хирургического получения сперматозоидов, в том числе при микродиссекционной биопсии яичка, что позволяет точнее информировать пациента о его репродуктивном прогнозе.

Представленные в работе практические рекомендации дают возможность клиницистам изменить подход в лечении супружеских пар с азооспермией, что впоследствии будут способствовать улучшению результативности методов ВРТ, снижению количества репродуктивных потерь, а также способствовать увеличению рождаемости в РФ. Важным результатом исследования является то, что в ряде клинических случаев варикоцелэктомия улучшает репродуктивные исходы в парах с азооспермией за счёт снижения количества необходимых циклов ICSI, исходя из чего, можно рекомендовать это вмешательство в рамках подготовки мужчины к биопсии яичка.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 44 российских источников и 178 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 12 рисунками, 13 таблицами. Диссертация написана в классическом стиле.

В первой главе, посвященной обзору литературы, автор в полном объеме раскрывает современное состояние рассматриваемой проблемы. В данной главе подробно отражены современные аспекты диагностики и лечения пациентов с азооспермией в программах ВРТ. Представлены результаты современных исследований по теме диссертационной работы. Обоснована актуальность и необходимость разработки новых, более результативных, методов прогнозирования вероятности получения сперматозоидов во время выполнения биопсии яичка у пациентов с азооспермией в разных клинических ситуациях. Представлены сложности и нерешенные вопросы по данной тематике.

Вторая глава содержит сведения о материале и методах исследования. Подробно описан клинический материал, полученный благодаря обследованию и лечению 754 пациентов, которым выполняли, по крайней мере, одну попытку хирургического получения сперматозоидов; подробно описаны примененные диссертантом методы исследования, в том числе, статистического анализа полученного клинического материала, содержится и его подробная характеристика.

В главе «Результаты» приведены результаты комплексного андрологического обследования больных. С помощью мультифакторного статистического анализа доказано, что стандартные клинические параметры, в том числе уровень ФСГ и Ингибина В в плазме крови, объём яичек по отдельности не позволяют достоверно прогнозировать вероятность получения сперматозоидов во время биопсии, что становится возможным при их комплексной оценке, когда становится возможным выделить категории пациентов с разной вероятностью успеха биопсии яичка. Опираясь на полученные результаты, автор делает вывод о том, что методы биопсии яичка обладают высокой эффективностью при обструктивной азооспермии и средней эффективностью – необструктивной; при условии успешного получения сперматозоидов частота рождения детей существенно не зависит ни от одного андрологического фактора, в том числе и от метода биопсии.

Все предложенные автором методы оценки (прогностические алгоритмы) являются современными, информативными и позволяют полностью и с высокой достоверностью полученных результатов решить поставленные задачи.

В главе диссертации «Обсуждение» автор делает вывод, что открытая микрохирургическая биопсия яичек и их придатков является безопасной процедурой с благоприятным профилем (низкой вероятностью) осложнений. В исследовании показано, что предпочтительным методом получения сперматозоидов при необструктивной азооспермии является micro-TESE; при обструкции у пациентов с врожденным отсутствием семявыносящих протоков, последствиями перенесённого эпидидимита и операций на придатке яичка наилучшие результаты обеспечивает MESA, тогда как при обструкции у других категорий пациентов допустимы пункционные методы биопсии. На основании этого автор предполагает, что после неудачных попыток хирургического получения сперматозоидов допустимы повторные попытки микрохирургической биопсии яичка после соответствующей подготовки пациента с учётом данных гистологического исследования, что имеет большое значение для практической урологии.

В разделе “заключение” диссертации подведены итоги проведенной научной работы с логически вытекающими выводами, в которых обобщены полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленного материала, соответствуют поставленным в работе задачам и обоснованы фактическими данными. Практические рекомендации возражений не вызывают. Список литературы, как и сама диссертация, оформлены в соответствии с действующими требованиями ВАК РФ. Работа написана доступным литературным языком, снабжена информативными таблицами и рисунками. В тексте имеют место исправимые опечатки,

которые не носят принципиального характера и не снижают высокую научную ценность и практическую значимость полученных результатов.

Автореферат диссертации и опубликованные печатные работы достаточно полно отражают основные положения и содержание диссертации.

Принципиальных замечаний не имею. В целях научной дискуссии прошу ответить на 3 вопроса, которые возникли в процессе изучения диссертации:

1. Как меняется тактика ведения семейной пары в случае прогнозирования низкой вероятности обнаружения сперматозоидов при выполнении биопсии яичка?
2. Считаете ли Вы целесообразным проведение гормональной стимуляции с использованием аналогов ЛГ/ФСГ для повышения вероятности обнаружения сперматозоидов перед выполнением микродиссекционной биопсии яичка, в том числе повторной, больным с азооспермией в случае гипогонадотропного гипогонадизма?
3. Как можно объяснить обнаружение сперматозоидов при повторной биопсии яичка у больных НОА с диагностированным по результатам первичного гистологического исследования биоптатов яичка синдромом клеток Сертоли?

Заключение

Таким образом, диссертация Гасанова Натига Гасан Оглы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение комплексной научной задачи: оптимизация результатов хирургического получения сперматозоидов и репродуктивные исходы в парах с азооспермией, имеющей существенное значение для урологии и андрологии. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06. 2022 года (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гасанов Н.Г.О заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 Урология и андрология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.06.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук
(3.1.13 – Урология и андрология)
профессор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой,
ведущий научный сотрудник НИЦ урологии
НИИ хирургии и неотложной медицины
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России
д.м.н., профессор



Боровец Сергей Юрьевич

«31» сентября 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук С.Ю. Боровца заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России
д.м.н., профессор



Беженарь Виталий Федорович

«31» сентября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: 8 (812) 338-78-95

email: info@lspbgmu.ru