

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Ефремова Евгения Александровича по диссертационной работе Гасанова Натига Гасан Оглы на тему: «Персонализация методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий», представленной 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

По статистике половина случаев бесплодия связана с проблемами у мужчин, и до 30-40% случаев остаются необъяснимыми. Бесплодие является серьезной медицинской и социальной проблемой, которая может привести к психологическим проблемам и социальным последствиям для пар, страдающих от этого. Вспомогательные репродуктивные технологии широко применяются, но эффективность составляет только около 25%, что неудовлетворительно как для специалистов, так и для родителей. Причинами мужского бесплодия могут быть урогенитальные инфекции, генетические нарушения, крипторхизм, варикоцеле, гипогонадизм, эякуляторные нарушения, общие и системные заболевания, иммунологические факторы, а также идиопатическое бесплодие.

Азооспермия, определяемая как отсутствие сперматозоидов в эякуляте, выявляется примерно у 1% мужского населения и у 10–15% бесплодных мужчин. В отличие от обструктивной азооспермии, при которой имеется обструкция семявыносящих протоков, необструктивная азооспермия характеризуется полным отсутствием сперматозоидов в семенной жидкости

из-за минимального сперматогенеза или его отсутствия. Мужчины с необструктивной азооспермией представляют собой наиболее сложную для лечения категорию бесплодных мужчин. По сравнению с фертильными мужчинами у них обычно повышен уровень фолликулостимулирующего гормона, снижен уровень общего тестостерона в сыворотке крови и уменьшен объём яичек. Чтобы инициировать биологическую беременность, им обычно требуется процедура экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида с использованием тестикулярных сперматозоидов, полученных хирургическим путём. К сожалению, частота хирургической экстракции сперматозоидов у мужчин с необструктивной азооспермией остаётся низкой. Гистопатологические диагнозы, основанные на биопсии яичек у мужчин с необструктивной азооспермией, включают Сертоли-клеточный синдром, гипосперматогенез и остановку созревания сперматозоидов, определяемых наличием половых клеток, не достигших полного созревания. Однородная остановка созревания сперматозоидов характеризуется остановкой сперматогенеза на одной и той же стадии во всех семенных канальцах. Она подразделяется на раннюю, в которой обнаруживаются только сперматогонии или сперматоциты, и позднюю, в которой обнаруживаются сперматиды без сперматозоидов. У некоторых мужчин с остановкой созревания сперматозоидов могут быть очаги сперматогенеза в яичках, и сперматозоиды, обнаруженные в этих локусах при microTESE, могут быть использованы для процедуры ЭКО/ICSI. Остановка созревания сперматозоидов может быть первичной (генетической или идиопатической) или приобретённой. К приобретённым причинам относятся ятрогенные состояния (химиотерапия, лучевая терапия, лекарственная терапия, препараты тестостерона), перенесённые инфекции, эндокринопатии, врождённые аномалии (крипторхизм), перекрут семенного канатика и варикоцеле. У таких пациентов, как и у пациентов с обструктивной азооспермией, нормальный уровень сывороточных гормонов (ФСГ, лютеинизирующего гормона, тестостерона и пролактина) и объём

яичек. Но есть и противоречивые данные. Некоторые авторы обнаружили, что у лиц с более поздними стадиями остановки созревания сперматозоидов был более низкий уровень ФСГ и больший диаметр семенных канальцев, чем у мужчин с более ранними стадиями. Сообщалось также, что у пациентов с остановкой созревания сперматозоидов чаще выявляются генетические аномалии, такие как микроделеции Y-хромосомы и кариотипические аномалии. Некоторые авторы, сообщили, что у мужчин с однородной остановкой созревания сперматозоидов и нормальным ФСГ была более низкая частота хирургической экстракции сперматозоидов с помощью micro-TESE и худшие результаты ЭКО/ICSI, чем у других мужчин с необструктивной азооспермией. Для мужчин с обструктивной азооспермией, например тех, кто ранее перенёс вазэктомию, частота хирургической экстракции сперматозоидов должна составлять практически 100%. Однако несмотря на то, что прогнозы по номограмме, зависящие от размера яичек и уровня ФСГ в сыворотке, порой эффективны для дифференциации мужчин с необструктивной азооспермией и идиопатической обструктивной азооспермией, они не совсем точны. Кроме того, у мужчин с гистологической картиной остановки созревания сперматозоидов могут быть нормальный объём яичек и относительно более низкий уровень ФСГ по сравнению с другими гистологическими подтипами необструктивной азооспермией, что может затруднить дифференциальный диагноз с обструктивной азооспермией. Таким образом маркер, позволяющий дифференцировать эти два состояния (обструктивную азооспермию и остановку созревания сперматозоидов), помог бы в прогнозировании успеха хирургических методов экстракции сперматозоидов и консультировании пациентов с мужским бесплодием.

Все вышесказанное определяет актуальность проблемы и делает работу Гасанова Н.Г.О, которая имеет своей конечной целью оптимизацию результатов хирургического получения сперматозоидов и репродуктивные исходы в парах с азооспермией своевременной и актуальной.

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

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Гасанова Н.Г.О, базируются на достаточном количестве включенных в исследование пациентов – 754 пациента с азооспермией.

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. Проанализирована достоверность различия между разными методами биопсии придатков и яичек. 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

Автором впервые продемонстрированы неблагоприятные репродуктивные исходы у пациентов с азооспермией на фоне умеренного изолированного повышения уровня фолликулостимулирующего гормона. Также подтверждено отсутствие сильной линейной зависимости между эффективностью методов хирургического получения сперматозоидов и эндокринными параметрами. В своей работе автор доказал отсутствие

влияния андрологических факторов на частоту рождения детей при азооспермии в тех случаях, когда удаётся получить в достаточном количестве сперматозоиды приемлемого качества. С точки зрения безопасности проведения оперативных вмешательств научно подтверждена и обоснована безопасность открытых микрохирургических методов биопсии яичек и придатков яичек. Впервые продемонстрировано наличие шансов на успешное получение сперматозоидов при повторной открытой микродиссекционной биопсии яичка при Сертоли-клеточном синдроме по данным первичного гистологического заключения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В данном исследовании определены наиболее значимые факторы, на которые можно ориентироваться для прогнозирования вероятности успешного хирургического получения сперматозоидов, что позволит точнее информировать пациента о его репродуктивном прогнозе. Также установлены и подробно описаны репродуктивные исходы после применения различных вариантов для хирургического получения сперматозоидов и определены основные виды осложнений биопсии яичка, что позволит минимизировать риск нежелательных явлений. 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.

Представленные в работе практические рекомендации дадут возможность клиницистам изменить подход в лечении супружеских пар с азооспермией и впоследствии будут способствовать улучшению результативности методов вспомогательных репродуктивных технологий, снижению количества репродуктивных потерь, а также увеличению рождаемости в РФ.

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.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность проблемы, определяет цель исследования и четко формулирует задачи, позволяющие ее достигнуть наиболее рациональным путем, а также излагает научную новизну и практическую значимость.

В главе «Обзор литературы» на основании анализа большого количества отечественных и зарубежных печатных работ автор подробно описывает современное состояние проблемы лечения супружеских пар с азооспермией. Представлены сложности и нерешенные вопросы в ведении данной тематике.

В главе «Материал и методы» подробно описан клинический материал, полученный благодаря обследованию и лечению 754 пациентов, которым выполнена по крайней мере одна попытка хирургического получения сперматозоидов, описаны методы исследования и характеристика клинического материала.

В главе «Результаты» описывает результаты комплексного андрологического обследования больных. Опираясь на полученные результаты, автор обосновывает, что методы биопсии яичка обладают высокой эффективностью у пациентов с обструктивной азооспермией и средней эффективностью у пациентов с необструктивной азооспермией; при условии успешного получения сперматозоидов частота рождения детей существенно не зависит ни от одного андрологического фактора, в том числе и от метода биопсии. С помощью мультифакторного статистического анализа в результате проведенного исследования показано, что стандартные клинические параметры, в том числе уровень фолликулостимулирующего

гормона, уровень ингибина В и объём яичек по отдельности не позволяют достоверно прогнозировать исход попытки получения сперматозоидов, но их сочетания позволяют выделить категории пациентов с разной вероятностью успеха биопсии яичка.

Все предложенные автором методы оценки являются современными, информативными и позволяют полностью и с достоверными результатами решить поставленные задачи.

В главе диссертации «Обсуждение» автор делает вывод, что открытая микрохирургическая биопсия яичек и их придатков является безопасной процедурой с благоприятным профилем осложнений. 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 практического врача.

В заключении диссертации подведены итоги работы с логически вытекающими выводами, в которых обобщены полученные результаты.

Практические рекомендации, предложенные автором, являются обоснованными и рациональными, а в совокупности с выводами имеют несомненную ценность для современной науки и практики.

Работа хорошо оформлена, легко читается, иллюстративный материал способствует восприятию изложения. Содержание автореферата и опубликованных работ полностью соответствуют основным положениям диссертации.

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)

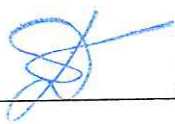
Профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии
ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России


Ефремов Евгений Александрович
«29» сентября 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук Е.А. Ефремова заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент
Михайловна





Демина Ольга

«29» сентября 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России)

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Тел.: +7 (495) 434-03-29

email: rsmu@rsmu.ru