

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу

Быкова Анатолия Геннадьевича «Клинико-морфологические и иммуногистохимические характеристики эндометриоидных кист яичников у женщин репродуктивного возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

На сегодняшний день эндометриоз находится в фокусе внимания не только врачей акушеров-гинекологов, но также интересует репродуктологов, общих хирургов, эндокринологов и других смежных специалистов. Эндометриоидные поражения яичников относятся к одной из наиболее часто встречающихся форм эндометриоза. Они выявляются у 10-15% женщин репродуктивного возраста, у 30-50% отмечено бесплодие. Часто эндометриоз сочетается с гинекологическими заболеваниями и экстрагенитальной патологией. Существующие методы лечения эндометриоза не всегда приводят к полному излечению и возможности наступления беременности как естественным путем, так и с применением вспомогательных репродуктивных технологий. В данной связи встает вопрос о перспективах сохранения овариального резерва у пациенток с данным заболеванием. Кроме того, до сих пор нет единого мнения о патогенетических механизмах развития эндометриоидных кист яичников. Таким образом, широкая распространенность эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, высокая частота эндометриоз-ассоциированного бесплодия, негативное влияние хирургического лечения на овариальный резерв, сложность выбора методов эффективного лечения, рецидивирующее течение заболевания побуждают не только к теоретическому изучению патогенетических механизмов заболевания, но и к поиску доступных, эффективных и, вместе с

тем, низкозатратных диагностических и прогностических тестов, целесообразных для применения в клинической практике.

В связи с этим, актуальность диссертационной работы Быкова Анатолия Геннадьевича не вызывает сомнений.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Целью данного исследования явилось изучения клинико-лабораторных данных пациенток и иммуногистохимического профиля эндометриоидных кист яичников для прогнозирования низкого овариального резерва после хирургического лечения, а также повышение эффективности лечения больных с эндометриоидными кистами яичников.

В соответствие с поставленной целью обоснованы и четко сформулированы задачи исследования, проведена методологическая подготовка исследования.

Проведен комплексный анализ данных клинико-лабораторного обследования, результатов специальных методов исследования, морфологического и иммуногистохимического исследования биологического материала. Исследование проведено на большой выборке пациенток и достаточном количестве клинического материала, на высоком методическом уровне с использованием современных диагностических технологий. Полученные результаты исследования подвергнуты глубокому анализу и статистической обработке.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы приведенными результатами исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна

На основании клинических, морфологических и иммуногистохимических методов исследования сформулированы новые подходы к пониманию патогенеза развития эндометриоидных кист яичников. Определены факторы риска возникновения низкого овариального резерва после оперативного лечения эндометриоидных кист яичников. Определены пороговые значения выявленных факторов. С использованием современных морфологического и иммуногистохимического методов исследования выявлены особенности экспрессии маркеров MGMT, Ki-67, рецепторов к эстрогенам и прогестерону в строме и железах эндометриоидных кист яичников и эуточического эндометрия. Проведена корреляция этих параметров со стадией распространения заболевания.

Практическая значимость

Результаты представленного диссертационного исследования имеют важное значение для выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников.

Выявленные факторы риска развития критического послеоперационного снижения овариального резерва вошли в математическую модель прогнозирования данного осложнения, что позволило разработать практические рекомендации по ведению пациенток низкого и высокого риска развития низкого овариального резерва после проведенного оперативного лечения.

По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем работы

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение),

заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 25 таблицами и 28 рисунками. Диссертация выполнена на достаточном объеме выборки и материала, достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Библиографический указатель включает 179 работ (25 отечественных и 154 зарубежных).

Во введении полностью раскрыта актуальность разрабатываемой диссидентом проблемы, сформулированы цель и задачи исследования. В главе обзор литературы систематизированы достижения отечественных и зарубежных исследователей в области изучаемой проблемы. Даны и разъяснены основные определения, приведены данные о распространности эндометриоза и эндометриоидных кист яичников, представлена современная классификация эндометриоза и историческая справка. Подробно изложены современные подходы к ведению пациенток с эндометриозом. Описаны существующие на сегодняшний день способы оценки овариального резерва (возраст женщины, уровень антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего гормона, ингибина В, эстрадиола, ультразвуковая оценка числа антравальных фолликулов, объема яичников, функциональных показателей внутриовариального кровотока) и причины его снижения при эндометриоидных кистах яичников. Приведено описание иммуногистохимических маркеров – MGMT, Ki-67, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Ki-67 – ядерный белок, функция которого связана с регуляцией пролиферации клетки. Считается, что экспрессия Ki-67 возрастает по мере прогрессирования эндометриоза. Известно, что MGMT осуществляет репарацию поврежденной ДНК, поэтому рассматривается в качестве перспективного маркера при ряде онкологических заболеваний, однако изменения его экспрессии в эктопическом и эутопическом эндометрии при эндометриоидных кистах яичников не изучены.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Проведенный расчет выборки свидетельствует о достаточном числе пациенток, включенных в исследование. Работа выполнена с применением современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, в том числе – гистологического и иммуногистохимического. Методы статистической обработки данных адекватны и соответствуют дизайну исследования.

В третьей главе представлена характеристика обеих групп пациенток (70 пациенток с I и II стадией эндометриоидных кист яичников и 44 пациентки с III и IV стадией). В первом разделе проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, их жалоб и данных анамнеза. Во втором разделе определено изменение овариального резерва через один год после оперативного вмешательства. Представлен расчет риска развития низкого овариального резерва в обеих группах. При проведении многофакторного анализа с помощью метода логистической регрессии выявлено, что на развитие низкого овариального резерва оказывает влияние уровень АМГ до операции и суммарный диаметр эндометриоидных кист яичника. Была рассчитана формула прогноза развития низкого овариального резерва и создана шкала оценки риска данного осложнения. В третьем разделе главы представлен результат иммуногистохимического анализа железистой и стромальной ткани эктопического и эутопического эндометрия пациенток с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от стадии развития процесса и фазы менструального цикла.

Четвертая глава диссертационной работы посвящена анализу результатов собственных исследований. Проведена клиническая интерпретация полученных данных с учетом отечественного и зарубежного опыта. Сведены к единому знаменателю факторы риска развития низкого овариального резерва. Расширено понимание роли маркеров пролиферации,

эстрогенов и прогестерона в патогенезе эндометриоидных кист яичников. Было продемонстрировано, что при увеличении степени распространенности эндометриоза увеличивалась экспрессия как эстрогеновых рецепторов в железах и в строме, так и прогестероновых рецепторов в железах эуторического эндометрия, но при этом отмечалось снижение экспрессии рецепторов прогестерона в стромальном компоненте. Установлено, что в эктопическом эндометрии повышение стадии эндометриоза сопровождается увеличением экспрессии маркера пролиферации Ki-67, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме, снижением экспрессии MGMT в ядрах желез и повышением экспрессии MGMT в ядрах и цитоплазме стромальных клеток, что является важным для понимания патогенеза развития заболевания. У пациенток с низким овариальным резервом после оперативного лечения оценены динамические изменения вышеперечисленных маркеров в эуторическом и эктопическом эндометрии.

В заключении обобщены итоги исследования, логично сделаны выводы, предложены практические рекомендации по обследованию пациенток с эндометриоидными кистами яичников на предоперационном этапе. Разработанная шкала оценки риска развития низкого овариального резерва после оперативного вмешательства позволяет идентифицировать пациенток группы высокого риска на дооперационном этапе и выбрать оптимальную тактику ведения таких пациенток с целью максимального сохранения овариального резерва и возможности реализации репродуктивной функции у пациенток, планирующих беременность.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Быкова Анатолия Геннадьевича «Клинико-морфологические и иммуногистохимические характеристики эндометриоидных кист яичников у женщин репродуктивного возраста»

является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача, значимая для акушерства, гинекологии и репродуктологии – повышение эффективности лечения больных с эндометриоидными кистами яичников.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Быкова Анатолия Геннадьевича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела эндокринологии репродукции
федерального государственного бюджетного
научного учреждения "Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О.Отта",
профессор РАН, д.м.н., профессор

 Мария Игоревна Ярмолинская

199034, г. Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3
+7 (812) 328-98-89; e-mail: iagmail@ott.ru
Web-сайт: <https://ott.ru>.

Научная специальность – 14.01.01 акушерство и гинекология

Подпись профессора РАН, д.м.н., профессора Марии Игоревны Ярмолинской
«заверяю»

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д.О. Отта»
к.м.н.

 ич Капустин

« » 2018 года