

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу Джамалутдиновой Кистаман Магомедзапировны на тему: «Аденомиоз: клиничко-морфологические различия и современные методы лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Аденомиоз (АМ) является одной из основных проблем современной гинекологии. Среди всех форм эндометриоза частота аденомиоза достигает 70-90%. Аденомиоз является не только распространенной, но и одной из самых тяжелых форм гинекологической патологии, приводящей к значительным нарушениям репродуктивной и менструальной функций, инвалидизации больных при стойком болевом синдроме, нарушению функции смежных органов, снижению работоспособности и качества жизни. Несмотря на большое число исследований проблема аденомиоза не теряет своей актуальности. Считается, что АМ возникает в результате пенетрации компонентов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий вследствие десмолитических и десмопластических процессов в зоне гистобиологического барьера. Однако механизмы инвазивного роста элементов базального слоя эндометрия с формированием очагов АМ в толще миометрия недостаточно изучены. Диагностика АМ представляет сложную задачу для клинициста, в связи с большим разнообразием клинических проявлений заболевания, отсутствием патогномоничных симптомов, многогранным характером нарушений, с частой субъективной интерпретации данных, получаемых при оценке инструментальных методов обследования, а также частым сочетанием с другими гиперпластическими процессами матки.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Целью данного исследования явилось изучение морфологических особенностей и молекулярных механизмов развития аденомиоза и повышение эффективности диагностики, комплексного лечения больных диффузной и узловой формами аденомиоза.

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

В работе представлены данные обследования и лечения 150 пациенток репродуктивного возраста с диффузной (60) и узловой (90) формой аденомиоза. Глубокому анализу и статистической обработке подвергались данные клинко-лабораторного обследования пациенток, результаты специальных методов исследования, таких как двухмерная и трехмерная трансвагинальная эхография, 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.

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

Научная новизна

Научная новизна заключается в изучении клинических особенностей и репродуктивной функции у пациенток с различными формами аденомиоза – диффузной и узловой. Проведено сопоставление характеристик различных форм аденомиоза в зависимости от их

клинических проявлений и морфологических особенностей. Изучены возможности трехмерного ультразвукового исследования в диагностике различных форм и степеней распространенности аденомиоза и на основании сравнительного анализа с результатами двухмерной трансвагинальной эхографии, подтверждена высокая информативность 3D ТВЭ в ранней диагностике начальных стадий аденомиоза. Подтверждена теория происхождения аденомиоза, связанная с пенетрацией стволовых клеток базального эндометрия через поврежденную соединительную зону и проведено сравнение иммуногистохимических особенностей эутопического эндометрия и эндометриодных гетеротопий при аденомиозе путем исследования маркеров стволовых клеток и клеток предшественников.

Практическая значимость

Результаты представленной работы имеют важное значение для тактики ведения пациенток различного возраста с аденомиозом диффузной и узловой форм. Полученные данные имеют важное практическое значение благодаря четкому разграничению между формами аденомиоза в плане клинической характеристики, диагностических критериев, тактики хирургического и комбинированного лечения, а также, в последствии, реализации репродуктивных планов.

Изученные возможности трехмерной трансвагинальной эхографии (3D ТВЭ) позволяют с большей достоверностью выявить начальные стадии аденомиоза на основании оценки состояния соединительной зоны (СЗ), более точно определить форму аденомиоза, степень его распространенности и границы, что особенно важно при планировании органосохраняющего лечения.

Детальное представление данных о сочетаемости различных форм наружного генитального эндометриоза с диффузной и узловой формами

аденомиоза имеет важное практическое значение для определения тактики ведения пациенток, в частности репродуктивного возраста.

Представлена эффективность комбинированного лечения в купировании клинических проявлений заболевания и восстановлении репродуктивной функции. Разработана современная дифференцированная тактика комплексного (хирургического, гормонального, восстановительного) лечения больных аденомиозом и предложен алгоритм их ведения.

По теме диссертации опубликовано 12 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 и приложений.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 14 таблицами, 11 рисунками и 3 приложениями. Диссертация выполнена на достаточном объеме выборки и материала, достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Библиографический указатель включает 146 работ (37 отечественных и 109 зарубежных).

Во введении полностью раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования. В главе обзор литературы систематизированы достижения отечественных и зарубежных исследователей в области изучаемой проблемы. Даны и разъяснены основные определения и теории развития аденомиоза. Подробно описана роль соединительной зоны в развитии аденомиоза.

Приведены данные о распространенности аденомиоза и его сочетании с наружным генитальным эндометриозом, приведена современная классификация аденомиоза и историческая справка. Подробно изложены существующие подходы к ведению пациенток с различными формами аденомиоза. Описаны существующие на сегодняшний день наиболее современные и эффективные методы диагностики аденомиоза (2D и 3D трансвагинальная эхография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия) и причины его позднего выявления. Освещены основные преимущества использования тех и или иных дополнительных методов диагностики в раннем выявлении и дифференциальной диагностике различных форм аденомиоза.

Приведено описание иммуногистохимических маркеров стволовых клеток – Musashi-1, COX-2, OCT-4 и CD34. Musashi-1 – маркер взрослых стволовых клеток, является одним из наиболее перспективных маркеров эндометриальных соматических стволовых. Так Musashi-1 связан с поддержанием и асимметричным делением клеток нервальных и эпителиальных клеток-предшественников, также является важным положительным регулятором пролиферации клеток и ингибитором апоптоза. Недавно Musashi-1 был найден в железах эндометрия и стромы. COX-2 - фермент, превращающий арахидоновую кислоту в простагландины, и по последним данным отмечено, что увеличение продукции ПГ связано с эндометриоидной миграцией и инвазией стромальных клеток. Он играет определенную роль в цикле травматизации и репарации тканей и местного продуцирования эстрогенов. Регулярной внутриматочной регенерации, по последним данным, содействует экспрессия OCT4 в эндометрии человека. Повышенная экспрессия OCT4 белка в первичных эндометриоидных стромальных клетках приводит к повышению миграционной активности клеток эндометрия и активации

процесса эпителиально-мезенхимального перехода. CD34 является одним из основных маркёров гемопоэтических стволовых клеток человека.

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 – трехмерной трансвагинальной эхографии, гистологического и иммуногистохимического исследования. Методы статистической обработки данных адекватны и соответствуют дизайну исследования.

В третьей главе представлена характеристика обеих групп пациенток (60 пациенток с диффузной формой аденомиоза и 90 пациентки с узловой формой аденомиоза). В первом разделе проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, их жалоб и данных анамнеза. Изучены данные менструальной функции, репродуктивного анамнеза и соматической отягощенности в обеих изученных группах.

Во втором разделе проведено исследование диагностических возможностей трехмерной трансвагинальной эхографии (3D ТВЭ) в выявлении ранних этапов развития аденомиоза, определении его стадии развития, уточнении формы заболевания, размеров узлов аденомиоза и границ распространения процесса. Также приведено сравнение точности, чувствительности и специфичности 3D ТВЭ относительно данных 2D ТВЭ. Отмечены возможности 3D ТВЭ в дифференциальной диагностике узловой формы аденомиоза с миомой матки, что ранее представляло трудности для клинического врача.

Третий раздел данной главы посвящен методам хирургического и комбинированного лечения пациенток. Описаны результаты интраоперационных данных о наличии сочетания диффузной и узловой форм аденомиоза с другими видами наружного генитального эндометриоза.

Детально раскрыты этапы оперативного лечения в зависимости от формы аденомиоза.

Выбор тактики послеоперационного лечения осуществлялся в зависимости от возраста, репродуктивных планов, метода хирургического лечения и распространенности сопутствующего наружного генитального эндометриоза.

Четвертая глава посвящена анализу результатов собственных исследований. Проведена клиническая интерпретация полученных данных с учетом отечественного и зарубежного опыта. Приведены основные значимые диагностические критерии постановки диагноза диффузной и узловой форм аденомиоза. Подтверждена роль стволовых клеток эндометрия в развитии заболевания.

В заключении обобщены итоги исследования, логично сделаны выводы, предложены практические рекомендации касательно обследования пациенток с диффузной и узловой формой аденомиоза на предоперационном этапе. Разработаны эхографические критерии постановки диагноза на дооперационном этапе позволяющие подобрать оптимальную тактику ведения таких пациенток с целью органосохраняющего лечения для дальнейшей возможности реализации репродуктивной функции.

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

Заключение

Диссертационная работа Джамалутдиновой Кистаман Магомедзапировны на тему: «Аденомиоз: клиничко-морфологические различия и современные методы лечения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства, гинекологии и репродуктологии – изучение

