

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Доброхотовой Юлии Эдуардовны о диссертационной работе
Пшеничниук Екатерины Юрьевны на тему: «Повышение
эффективности малоинвазивной диагностики и прогнозирования
течения наружного генитального эндометриоза», представленной
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.**

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Пшеничниук Екатерины Юрьевны «Повышение эффективности малоинвазивной диагностики и прогнозирования течения наружного генитального эндометриоза» посвящена актуальному в настоящее время вопросу тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения.

Согласно данным различных литературных источников, эндометриоз поражает 7-15% женщин репродуктивного возраста. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний и миомы матки, приводя к стойкому болевому синдрому в 71-87% и бесплодию в 21-47%, нередко отрицательно влияя на психоэмоциональное состояние и существенно снижая качество жизни больных женщин. Таким образом, в настоящее время эндометриоз является одной из наиболее актуальных проблем гинекологии.

При тяжелых формах заболевания в 10-15% случаев могут поражаться смежные органы малого таза (кишечник, мочевого пузырь

и др.), таким образом, данная проблема является актуальной не только для гинекологов, но и для врачей других специальностей.

Диагностика наружного генитального эндометриоза в настоящее время возможна только при помощи лапароскопического исследования с последующим гистологическим подтверждением диагноза. По данным ряда опубликованных исследований от момента первого появления симптомов до окончательной постановки диагноза при помощи лапароскопического и гистологического исследований может проходить от 3 до 11 лет.

В последнее десятилетие идет поиск молекулярно-генетических маркеров для неинвазивной/малоинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза. Использование современных молекулярно-генетических методов позволит найти такие маркеры и разработать тест-системы для ранней неинвазивной/малоинвазивной диагностики этого заболевания.

Эндометриоз является патологическим процессом с хроническим рецидивирующим течением, который формируется и развивается на фоне дисбаланса иммунных, генетических и гормональных механизмов. Разработка эффективных методик прогнозирования рецидивирования наружного генитального эндометриоза позволит определить более четкие показания для назначения различных вариантов гормональной терапии в послеоперационном периоде, что повысит эффективность ведения пациенток после оперативного лечения. Иммунные, генетические и гормональные маркеры в тканевых образцах могут стать надежными предикторами рецидивирования различных форм наружного генитального эндометриоза. Однако, роль этих факторов в качестве предикторов рецидивирования данного заболевания оценивалась в единичных исследованиях и пока остается недостаточно изученной.

Таким образом, оптимизация тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения должна проводиться с использованием молекулярно-генетических маркеров для ранней неинвазивной/малоинвазивной диагностики и прогнозирования рецидивирования. Данная задача является чрезвычайно актуальной в настоящее время.

Таким образом, диссертационная работа Пшеничнюк Е.Ю. является актуальной, а поставленная автором цель исследования четко сформулирована и правомерна. Из поставленной цели логично вытекают задачи.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа выполнена на достаточной для получения достоверных данных выборке обследованных пациенток: 188 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом наружного генитального эндометриоза и 80 пациенток без эндометриоза, выступивших в качестве группы сравнения. Отсутствие эндометриоза у пациенток группы сравнения подтверждалось при помощи ультразвукового и лапароскопического исследований. Пациентки группы сравнения также не имели оперативного лечения данного заболевания в анамнезе. Таким образом, группа сравнения сформирована правильно.

Для исследования генетической предрасположенности к наружному генитальному эндометриозу 188 пациенток с наружным

генитальным эндометриозом были разделены на группы в зависимости от наиболее выраженной формы заболевания.

В дальнейшем для исследования рецидивирования пациентки с эндометриоидными кистами яичников (n=118) были разделены на три группы: I группа – 61 пациентка, не получавшая гормональную терапию после операции, II группа – 39 пациенток, получавших гозерелин в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней в течение 3-6 месяцев после операции и III группа – 18 пациенток, получавших диеногест в дозе 2 мг в непрерывном режиме в течение 12 месяцев после операции. Автор исследования проводит оценку рецидивирования эндометриоидных кист яичников и симптоматики данного заболевания в зависимости от различных вариантов гормонального лечения. В дальнейшем автор проводит сравнительный анализ клинико-эндоскопических и иммуногистохимических данных у пациенток без и с рецидивом эндометриоидных кист яичников. На основании ROC-анализа определена возможность использования выявленных клинико-эндоскопических и иммуногистохимических факторов в качестве предикторов рецидивирования эндометриоидных кист яичников.

Проведено сравнительное исследование эутопического эндометрия пациенток с наружным генитальным эндометриозом и пациенток без этого заболевания. На первом этапе исследования на основании гистологического исследования отобраны образцы эутопического эндометрия без воспалительных и пролиферативных изменений. При последующем проведении транскриптомного исследования определены различно экспрессирующиеся гены, активность «кандидатных» генов исследована на большей выборке женщин. Таким образом, определены новые молекулярные маркеры наружного генитального эндометриоза в эутопическом эндометрии.

Методы, применяемые в данной диссертационной работе, являются современными и высокоинформативными. Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена грамотно и корректно. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам, полученным в ходе исследования. Научные положения диссертации в достаточной степени обоснованы.

Практическая значимость работы

Скрининговое обследование молодых женщин по локусу rs10859871 (гомозиготный генотип CC локуса rs10859871 является генетическим маркером развития наружного генитального эндометриоза) позволит определять женщин с генетической предрасположенностью к наружному генитальному эндометриозу.

Молекулярные маркеры наружного генитального эндометриоза в эутопическом эндометрии помогут оптимизировать раннюю малоинвазивную диагностику данного заболевания.

Определение клинико-эндоскопических (суммарный диаметр кист >4,5 см, III-IV стадия распространения эндометриоза по пересмотренной в 1996 г. классификации ASRM и наличие оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе) и иммуногистохимических (PR- α , NF- κ B p65, COX-2 и β -катенин в капсуле и PR- α и NF- κ B p65 в эутопическом эндометрии) предикторов рецидивирования эндометриоидных кист яичников поможет определять риск рецидивирования данного заболевания в индивидуальном порядке, что, в свою очередь, поможет оптимизировать послеоперационную тактику ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников (назначение различных вариантов гормонального лечения).

На основании полученных клинико-эндоскопических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических данных разработан и предложен в практическую деятельность алгоритм обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения.

Основные выводы и практические рекомендации проведенного исследования внедрены в практическую деятельность гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 210 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа содержит 27 таблиц и 40 рисунков. Библиографический указатель включает 325 источников: 27 отечественных и 298 зарубежных. Тщательный и критический анализ литературных источников позволил автору исследования логично обосновать цель и задачи исследования.

Основной целью диссертационной работы явилась оптимизация тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом с использованием молекулярно-генетических маркеров для малоинвазивной диагностики и прогнозирования рецидивирования. Поставленные задачи соответствуют цели исследования.

Научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнений.

В главе «Обзор литературы» подробно описаны современные данные о молекулярно-биологических особенностях эутопического и эктопического эндометрия женщин с эндометриозом, современные представления о методах лечения этого заболевания, а также факторах риска рецидивирования.

В главе «Материалы и методы исследования» автором представлен объем исследования, обосновываются применяемые методы исследования. Работа выполнена в несколько этапов на достаточном клиническом материале с применением современных методов исследования: клиничко-анамнестических, инструментальных, эндоскопических, лабораторных, молекулярно-генетических, гистологических и иммуногистохимических, статистических. Выбор адекватных и современных методов исследования, их соответствие поставленным цели и задачам позволили автору поэтапно обосновать полученные результаты и определить их в виде выводов и практических рекомендаций.

В главе «Результаты собственных исследований» проанализированы клиничко-анамнестическая характеристика, интраоперационные данные, молекулярно-генетические и патоморфологические характеристики пациенток исследуемых групп.

Диссертантом проведено исследование частоты рецидивирования эндометриоидных кист яичников, сравнительная оценка клиничко-анамнестических, эндоскопических и иммуногистохимических данных пациенток без и с рецидивом эндометриоидных кист яичников. На основании ROC-анализа определены клиничко-эндоскопические (суммарный диаметр кист $>4,5$ см, III-IV стадия распространения эндометриоза и наличие оперативных вмешательств

по поводу эндометриоза в анамнезе) и иммуногистохимические (PR- α , NF- κ B p65, COX-2 и β -катенин в капсуле и PR- α и NF- κ B p65 в эутопическом эндометрии) предикторы рецидивирования эндометриоидных кист яичников.

Проведено исследование ассоциации генотипа и риска развития различных форм наружного генитального эндометриоза (исследованы полиморфные локусы rs4703908:G>C, rs10859871:A>C и rs10965235:C>A).

Проведено гистологическое и молекулярно-генетические (транскриптомное исследование с последующим определением активности «кандидатных» генов с помощью количественной ОТ-ПЦР в большей выборке женщин) исследования эутопического эндометрия пациенток с наружным генитальным эндометриозом и пациенток без этого заболевания. Выявлено повышение частоты встречаемости патологических изменений в эутопическом эндометрии пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Определены новые молекулярные маркеры (мРНК генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36*) наружного генитального эндометриоза в эутопическом эндометрии.

В главе «Обсуждение полученных результатов» данные настоящего исследования подробно проанализированы и сопоставлены с результатами отечественных и зарубежных исследований по данной тематике. Выделена актуальность и практическая значимость проведенной исследовательской работы. Автор логично и грамотно обосновывает полученные результаты исследования.

Выводы и практические рекомендации отвечают поставленным задачам, логично вытекают из результатов собственных исследований, имеют тщательное обоснование и доказательную базу.

Практические рекомендации имеют основания быть внедренными в клиническую практику.

В списке литературы содержится достаточное количество литературных источников с преобладанием зарубежных.

По теме диссертационной работы опубликовано 18 печатных работ, из которых 8 входят в перечень рецензируемых научных изданий. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают суть диссертации.

Диссертационная работа Пшеничнюк Екатерины Юрьевны не вызывает принципиальных замечаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Пшеничнюк Екатерины Юрьевны «Повышение эффективности малоинвазивной диагностики и прогнозирования течения наружного генитального эндометриоза» является законченным научно-квалификационным исследованием и содержит новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии относительно тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Пшеничнюк Екатерины Юрьевны «Повышение эффективности малоинвазивной диагностики и прогнозирования течения наружного генитального эндометриоза» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24

сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук, а диссертант,
Пшеничнюк Екатерина Юрьевна, достойна присуждения искомой
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России


Доброхотова

Научная специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: 8 (495) 434-14-22
E-mail: uchsovet@rsmu.ru

« ____ » _____ 2019 г.

Подпись _____ «за Ю.Э. Доброхотовой «заверяю»:

Ученый

«Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова»

Мин

док

Ольга Юрьевна Милушкина

