

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора Ярмолинской Марии Игоревны о диссертационной работе Пшеничнюк 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

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний и поражает до 10% женщин репродуктивного возраста. Этиология и патогенез эндометриоза в настоящее время до конца неизвестны. Предложено множество теорий, объясняющих происхождение и развитие эндометриоза, однако, ни одна из существующих теорий окончательно не подтверждена. Различные теории о патогенезе эндометриоза указывают на то, что этиология этого заболевания сложная и многофакторная и включает гормональный, генетический, иммунный и экологический компоненты.

В настоящее время как медикаментозные, так и хирургические методы лечения не обеспечивают долгосрочного избавления от симптомов этого заболевания. Расширение представлений о патогенезе эндометриоза лежит в основе поиска новых мишеней для разработки более эффективных терапевтических средств и диагностических методик.

На сегодняшний день единственным методом окончательной диагностики наружного генитального эндометриоза является инвазивное лапароскопическое исследование с биопсией и гистологическим исследованием подозрительных очагов. В большинстве случаев наружный генитальный эндометриоз диагностируют несвоевременно – временной интервал между первым появлением симптомов и постановкой окончательного диагноза достигает 8-11 лет. По данным других

исследований, в 50% случаев заболевание может быстро прогрессировать. Таким образом, ранняя диагностика наружного генитального эндометриоза при помощи малоинвазивных методик имеет ключевое значение для профилактики прогрессирования и рецидивирования, а также сохранения репродуктивного здоровья больных женщин.

Идентификация предикторов рецидивирования наружного генитального эндометриоза позволит определить более четкие показания для назначения различных вариантов медикаментозной терапии в послеоперационном периоде, а также индивидуализировать ведение пациенток после оперативного лечения. При исследовании эпидемиологических и интраоперационных данных изучены некоторые факторы риска рецидивирования, однако полученные результаты неокончательны. Роль молекулярно-генетических маркеров в тканевых образцах в качестве предикторов рецидивирования оценивалась в единичных исследованиях и пока остается недостаточно изученной.

Таким образом, диссертационная работа Пшеничнюк Е.Ю., посвященная оптимизации тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения, является чрезвычайно актуальной в настоящее время. Автором убедительно сформулирована цель исследования, а поставленные задачи соответствуют обозначенной цели.

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

Диссертационная работа Пшеничнюк Е.Ю. выполнена на достаточном клиническом материале. Достоверность проведенного исследования не вызывает сомнений в связи с высоким научным и методологическим уровнем исследования, а также анализом данных при помощи современных статистических методов.

Проведено общеклиническое обследование и эндоскопическое оперативное лечение 268 пациенток, находившихся на лечении в гинекологическом отделении отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2015 по 2017 гг. Исследуемые пациентки были разделены на две группы: I группа – 188 пациенток с наружным генитальным эндометриозом; II группа – 80 пациенток без эндометриоза (группа сравнения). Группу сравнения составили пациентки, прооперированные по поводу спаечного процесса, миомы матки небольших размеров или неполной внутриматочной перегородки. Эти пациентки не имели эндометриоза по данным ультразвукового исследования и последующего лапароскопического исследования, а также не имели оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе.

Пациентки с наружным генитальным эндометриозом (n=188) были разделены на три группы в зависимости от наиболее выраженной формы заболевания (эндометриоидные кисты яичников, глубокий инфильтративный эндометриоз или эндометриоз брюшины малого таза). Исследована ассоциация генотипа и риска развития различных форм наружного генитального эндометриоза.

Проведено патоморфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования эутопического эндометрия пациенток с наружным генитальным эндометриозом и пациенток без этого заболевания. При гистологическом исследовании выявлено повышение встречаемости хронического эндометрита и полипов эндометрия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. При транскриптомном исследовании выявлен ряд различно экспрессирующихся генов. При исследовании уровня мРНК «кандидатных» генов с помощью количественной ОТ-ПЦР на большей популяции женщин и последующего ROC-анализа определены новые молекулярные маркеры (мРНК генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36*) наружного генитального эндометриоза.

В зависимости от вида получаемой после оперативного лечения гормональной терапии пациентки с эндометриоидными кистами яичников (n=118) были разделены на три группы: I группа – 61 пациентка, не получавшая гормональной терапии; II группа – 39 пациенток, получавших гозерелин в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней в течение 3-6 месяцев; III группа – 18 пациенток, получавших диеногест в дозе 2 мг в непрерывном режиме в течение 12 месяцев.

Диссертантом выполнен анализ клинико-anamнестических и интраоперационных данных пациенток исследуемых групп, а также сравнительный анализ отдаленных результатов проведенного лечения. Исследованы клинико-anamнестические, интраоперационные и иммуногистохимические данные пациенток в зависимости от рецидивирования эндометриоидных кист яичников.

На основании полученных клинико-эндоскопических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических данных разработан и предложен алгоритм обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения, который включает генотипирование по локусу rs10859871, своевременную диагностику, в том числе с учетом молекулярно-генетических особенностей эутопического эндометрия, проведение адекватного оперативного лечения и оценку факторов риска рецидивирования эндометриоидных кист яичников, а также иммуногистохимическое исследование капсулы и эутопического эндометрия по выявленным предикторам рецидивирования.

При выполнении диссертационной работы автором были использованы современные высокоинформативные методы исследования. Статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность результатов исследования и логично вытекающих из них выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, приведенным в диссертационной работе.

Научной новизной работы является определение генетических факторов риска развития наружного генитального эндометриоза (генотип СС локуса rs10859871 ассоциирован с предрасположенностью к наружному генитальному эндометриозу), определение новых молекулярных маркеров (мРНК генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36*) наружного генитального эндометриоза в эутопическом эндометрии на основании транскриптомного исследования и последующего исследования уровней мРНК «кандидатных» генов с помощью количественной ОТ-ПЦР, а также определение клинко-эндоскопических (суммарный диаметр кист >4,5 см, III-IV стадия распространения эндометриоза 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.

Практическая значимость работы

Диссертационная работа Пшеничнюк Е.Ю. имеет существенную практическую значимость для акушерства и гинекологии. Разработан и предложен алгоритм обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения с использованием клинко-эндоскопических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров.

Данный алгоритм может быть внедрен в практику с целью выявления пациенток с предрасположенностью к наружному генитальному эндометриозу в молодом возрасте, повышения эффективности малоинвазивной диагностики начальных стадий наружного генитального эндометриоза, прогнозирования рецидивирования эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения, выбора оптимальной схемы послеоперационного гормонального лечения и индивидуализации ведения пациенток с эндометриоидными кистами в послеоперационном периоде.

Апробация работы и внедрение ее результатов в практику отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Основные положения, выводы и практические рекомендации 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 Пшеничнюк Е.Ю. изложена в традиционном стиле на 210 страницах печатного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 40 рисунками.

Во введении диссертант четко обосновывает актуальность темы, формулирует цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Адекватно изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования в практику и апробация научной работы, отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы отражены современные представления об этиологии и патогенезе эндометриоза, молекулярно-биологических особенностях эутопического и эктопического эндометрия женщин с эндометриозом, описаны методы лечения эндометриоза, а также возможные факторы риска рецидивирования данного заболевания.

В главе посвященной материалам и методам исследования автором описаны дизайн исследования, критерии включения и исключения в исследуемые группы, план обследования пациенток, представлена подробная

информация по используемому хирургическому и последующему медикаментозному лечению, а также молекулярно-генетическим, гистологическим и иммуногистохимическим методам исследования.

В главе посвященной результатам собственных исследований описано исследование эффективности различных видов медикаментозного лечения, исследованы данные пациенток в зависимости от рецидивирования эндометриоидных кист яичников, генетические факторы риска развития наружного генитального эндометриоза, особенности эутопического эндометрия пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Полученные данные обработаны современными методами статистического анализа и иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков.

Определена частота рецидивирования симптоматики и эндометриоидных кист яичников в зависимости от различных вариантов гормонального лечения. Найдена ассоциация генотипа СС локуса rs10859871 и риска развития наружного генитального эндометриоза. При патоморфологическом исследовании выявлено повышение частоты встречаемости хронического эндометрита и полипов эндометрия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. При помощи транскриптомного исследования, количественной ОТ-ПЦР и ROC-анализа определены новые молекулярные маркеры наружного генитального эндометриоза в эутопическом эндометрии. При помощи исследования клинко-эндоскопических данных, иммуногистохимического профиля капсул и эутопического эндометрия и ROC-анализа определены предикторы рецидивирования эндометриоидных кист яичников.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведена подробная сравнительная оценка результатов данной исследовательской работы и результатов других исследований в этой области. Автором также выделена необходимость дальнейшего исследования этиологии и патогенеза эндометриоза и механизмов его рецидивирования.

Выводы, практические рекомендации и содержание автореферата соответствуют основным положениям диссертационной работы.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из которых 8 входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК.

В проведенной работе диссертант, Пшеничнюк Е.Ю., показала себя зрелым исследователем и клиницистом, способным к грамотному подбору клинического материала, выбору адекватных методов исследования для решения поставленных задач и проведению грамотной статистической обработки данных на современном уровне.

Принципиальных замечаний к оппонированной диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Пшеничнюк Екатерины Юрьевны на тему: «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 – разработка методов малоинвазивной диагностики и прогнозирование течения наружного генитального эндометриоза и повышение эффективности лечения заболевания.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Пшеничнюк Екатерины Юрьевны на тему: «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.

Профессор РАН, доктор медицинских наук,
профессор, руководитель отдела
эндокринологии репродукции,
Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О.

Мария Игоревна Ярмолинская

Научная специальность 14.01.01 - акушерство и гинекология
199034, г. Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3
8 (812) 328-98-89;
e-mail: iagmail@ott.ru

« » г.

Подпись профессора РАН, д.м.н., профессора М.И. Ярмолинской «заверяю»
Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»
к.м.н.

Роман Викторович Капустин

