


Государственное бюджетное учреждение
Здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»

Доктор медицинских наук, профессор
«Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»,
В.А. Петрухин
2019 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации 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 диссертационной работы

Диссертация Пшеничнюк Е.Ю. посвящена актуальной проблеме – оптимизации тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения.

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, поражающих женщин репродуктивного возраста. Эндометриозом страдают 10% женщин репродуктивного возраста и 35-50% женщин с тазовой болью и бесплодием.

Несмотря на большое число исследований, посвященных различным аспектам эндометриоза, до сих пор остаются невыясненными вопросы этиологии и патогенеза данного заболевания, особенностей клинической картины в зависимости от локализации процесса и тяжести течения, отсутствуют данные о сравнительной информативности отдельных методов диагностики и выявления рецидивов, эффективности различных методов лечения и реабилитации.

Опубликовано огромное количество исследований, в которых представлена информативность различных методов диагностики наружного генитального эндометриоза и прогноза развития рецидивов этого заболевания, однако до настоящего времени дискутируется диагностическая ценность каждого из них. В настоящее время окончательно диагностировать наружный генитальный эндометриоз можно только с помощью инвазивного и дорогостоящего лапароскопического исследования с прицельной биопсией подозрительных очагов и их гистологическим исследованием. Временной интервал от первого появления симптомов заболевания до окончательной диагностики наружного генитального эндометриоза как правило составляет от 3,3 до 10,7 лет, среднее время постановки диагноза – 6,7 лет. Таким образом, ранняя неинвазивная или малоинвазивная диагностика наружного генитального эндометриоза и направление к соответствующему специалисту позволят значительно ускорить постановку диагноза, что является очень важным для профилактики прогрессирования заболевания и в дальнейшем рецидивирования, а также сохранения репродуктивного здоровья и повышения качества жизни больных женщин.

Разработка эффективных методик по прогнозированию развития рецидивов наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения поможет оптимизировать и индивидуализировать послеоперационное ведение пациенток с наружным генитальным эндометриозом. В исследованиях по изучению факторов риска

рецидивирования наружного генитального эндометриоза как правило изучаются эпидемиологические и интраоперационные данные, а полученные в этих исследованиях результаты неокончательны. Надежными предикторами рецидивирования различных форм наружного генитального эндометриоза могут стать молекулярные маркеры. Однако, их роль в качестве предикторов рецидивирования изучена недостаточно.

Использование современных молекулярно-генетических методов поможет улучшить представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза, а также поможет определить молекулярные маркеры для ранней диагностики и прогнозирования рецидивирования.

Также, в настоящее время, не разработаны алгоритмы ведения женщин с наружным генитальным эндометриозом в зависимости от их индивидуальных особенностей, клинико-анатомической и морфологической характеристики эндометриоидных гетеротопий.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Пшеничнюк Е.Ю., посвященной оптимизации тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров для ранней диагностики и прогнозирования рецидивирования, не вызывает сомнений.

**Научная новизна исследования и достоверность полученных
результатов, выводов и практических рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

В данной диссертационной работе впервые исследованы генетические факторы (генотип СС локуса rs10859871) риска развития наружного генитального эндометриоза среди женщин российской популяции.

Проведено исследование патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей эутопического эндометрия пациенток с

наружным генитальным эндометриозом. Установлено, что частота хронического эндометрита и полипов эндометрия значимо выше у пациенток с наружным генитальным эндометриозом по сравнению с пациентками без эндометриоза и не зависит от стадии распространения по классификации ASRM 1996 г. и наличия/отсутствия аденомиоза. Проведено исследование транскриптома эутопического эндометрия пациенток с наружным генитальным эндометриозом и пациенток без эндометриоза – выявлено повышение экспрессии 27 генов и понижение экспрессии 17 генов. На основании анализа данных транскриптомного исследования и данных литературы по различно экспрессирующимся генам выбраны «кандидатные» гены. В дальнейшем с помощью количественной ОТ-ПЦР исследована активность «кандидатных» генов на большей популяции женщин. Определено, что мРНК генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36* могут выступать в качестве маркеров для малоинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза.

Диссертантом исследована частота рецидивирования эндометриоидных кист яичников в зависимости от различных вариантов послеоперационного гормонального лечения, клинко-эндоскопических данных, иммуногистохимического профиля. С помощью ROC-анализа определены клинко-эндоскопические (суммарный диаметр кист >4,5 см, III-IV стадия распространения и оперативные вмешательства по поводу эндометриоза в анамнезе) и иммуногистохимические (в эутопическом эндометрии – PR- α и NF-k β p65, в капсуле кисты – PR- α , NF-k β p65, COX-2 и β -катенин) предикторы рецидивирования эндометриоидных кист яичников.

Предложен алгоритм обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом, который дополнен генотипированием по локусу rs10859871, анализом молекулярно-генетических особенностей эутопического эндометрия, оценкой факторов риска рецидивирования эндометриоидных кист яичников во время оперативного лечения, а также

иммуногистохимическим исследованием эндометрия и капсулы по выявленным предикторам рецидивирования.

Диссертационная работа Пшеничнюк Е.Ю. представляет собой самостоятельный труд автора. Для решения поставленных задач автором лично было организовано комплексное дооперационное и послеоперационное обследование 268 пациенток, находившихся на оперативном лечении в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2015 по 2017 гг., из которых 188 пациенток были с наружным генитальным эндометриозом (эндометриоидные кисты яичников, глубокий инфильтративный эндометриоз и/или эндометриоз брюшины малого таза). В послеоперационном периоде в зависимости от жалоб и объема распространения эндометриоза пациентки получали различные варианты гормональной терапии (гозерелин, диеногест или отсутствие гормональной терапии).

Достоверность проведенного исследования не вызывает сомнений в связи с высоким научным и методическим уровнем исследования, а также анализом данных при помощи современных статистических методов. Научные положения, выводы и практические рекомендации логичны, хорошо обоснованы и полностью аргументированы полученными при проведении работы данными.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме на 210 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы. Список использованной литературы включает 325 источников: 27

отечественных и 298 зарубежных. Шесть задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Объем исследований достаточен. Грамотно проведенная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из результатов диссертационной работы. Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам.

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

Принципиальных замечаний к рецензируемой диссертационной работе нет. Автореферат и опубликованные работы содержат основные положения диссертации.

Значение полученных соискателем результатов для науки и практики

Диссертационная работа имеет практическую значимость для акушерства и гинекологии.

Определен генетический маркер (гомозиготный генотип *CC* локуса *rs10859871*) риска развития наружного генитального эндометриоза. Скрининговое обследование по локусу *rs10859871* позволит определять женщин с повышенным риском развития наружного генитального эндометриоза в молодом возрасте.

Создание и внедрение в клиническую практику диагностических систем на основе количественной ОТ-ПЦР по детекции мРНК генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36* в эндометрии позволит оптимизировать раннюю малоинвазивную диагностику наружного генитального эндометриоза.

Оценка клинико-эндоскопических и иммуногистохимических предикторов рецидивирования позволяет сразу после оперативного лечения выявлять пациенток с высоким риском рецидивирования эндометриoidных кист яичников и оптимально индивидуализировать послеоперационную тактику ведения пациенток с эндометриoidными кистами яичников.

Разработанный на основании полученных данных алгоритм обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом может быть внедрен в практику с целью повышения эффективности малоинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза на ранних стадиях, прогнозирования риска развития рецидивов эндометриoidных кист яичников после оперативного лечения, оптимизации и индивидуализации ведения пациенток с эндометриoidными кистами яичников в послеоперационном периоде (назначение различных видов медикаментозного лечения).

Рекомендации по внедрению результатов диссертации

Результаты представленной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации внедрены в работу гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и могут быть использованы в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов, а также в педагогическом процессе в высших медицинских учебных заведениях на кафедрах акушерства и гинекологии при обучении студентов и врачей.

Сформулированные автором практические рекомендации по оптимизации тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения могут быть использованы при скрининговом обследовании для выявления женщин молодого возраста с генетической предрасположенностью к наружному

генитальному эндометриозу, диагностики наружного генитального эндометриоза на амбулаторном этапе при помощи малоинвазивных методов, прогнозирования риска развития рецидивов эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения, а также повышения эффективности лечения пациенток с эндометриоидными кистами яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что диссертация Пшеничнюк Екатерины Юрьевны на тему: «Повышение эффективности малоинвазивной диагностики и прогнозирования течения наружного генитального эндометриоза», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Адамян Лейлы Вагоевны, является законченной научно-квалификационной работой, содержит новые решения актуальных научных задач, имеющих существенное значение для акушерства и гинекологии.

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 автор, Пшеничнюк Екатерина Юрьевна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Пшеничнюк Е.Ю. на тему: «Повышение эффективности малоинвазивной диагностики и прогнозирования течения наружного генитального эндометриоза» обсужден и утвержден на заседании ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства Здравоохранения Московской области.

Протокол № 3 от «16» января 2019 года.

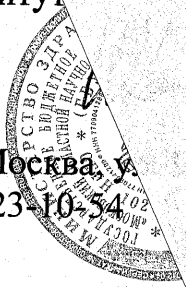
Рецензент:

Руководитель отделения
ГБУЗ МО «Московский
научно-исследовательский
акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук, профессор


Александр Анатольевич Попов

Подпись д.м.н., профессора А.А. Николаева
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»,
кандидат медицинских наук

Никольская

Адрес организации: 101000, г. Москва, ул. 

Телефон организации: +7(495)623-1034

E-mail: guzmoniag@mail.com