

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Попова Александра Анатольевича на диссертационную работу Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Проблема эндометриоза является актуальной в современной гинекологии. Миллионы женщин во всем мире страдают от эндометриоза, хронического иммунного и эндокринного заболевания, которое вызывает боли, бесплодие и может приводить к инвалидизации. В последние годы неуклонно растет количество больных с глубоким эндометриозом. При глубоком эндометриозе наблюдается прорастание эндометриоидных очагов в подлежащие органы и ткани, зачастую сопровождающееся нарушением функции пораженных органов.

Несмотря на широкое распространение и непрерывное изучение эндометриоза, патогенетические механизмы возникновения и развития остаются до конца не изученными, а способы диагностики и лечения недостаточно эффективными. Эндометриоз не имеет патогномоничных признаков или симптомов, что обусловлено поздней диагностикой заболевания, даже при ранних клинических проявлениях. Упущенный диагноз — значит, упущенные возможности лечения пациента. В связи с этим ранняя диагностика эндометриоза является крайне важной для своевременного оказания медицинской помощи. В качестве перспективного метода ранней и минимально инвазивной диагностики эндометриоза, в том

числе глубокого эндометриоза, рассматривается анализ эндометрия. Однако, в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какой-либо биомаркер эндометрия для использования в клинической практике, что создает потребность в разработке неинвазивного диагностического теста эндометриоза, в том числе глубокого эндометриоза.

В настоящее время не существует удовлетворительной терапии для всех пациентов с эндометриозом. На сегодняшний день единственным действенным методом лечения глубокого эндометриоза остаётся оперативное вмешательство, способствующее облегчению болевого синдрома и улучшению качества жизни пациенток. Однако, полное хирургическое удаление эндометриоидной ткани невозможно даже самыми опытными хирургами. Глубокий эндометриоз как правило сопровождается формированием спаечного процесса и нарушением анатомической архитектоники малого таза, в связи с чем хирургическое лечение сопряжено с техническими сложностями и высоким риском повреждения соседних органов с последующими послеоперационными осложнениями.

После проведенного оперативного лечения частота рецидивов эндометриоза достигает 67,0%. Неудача хирургического лечения может частично объясняться неоднородностью эндометриоза, но она также коррелирует с такими факторами, как хирургический опыт, сложность каждого случая и анатомическое расположение эндометриоидных имплантов.

Оперативное лечение пациенток с эндометриозом часто сочетается с последующим гормональным лечением, что также является спорным. Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению больных с эндометриозом (2020), гормональная терапия может быть использована в качестве эмпирической при лечении пациенток с симптомами, свидетельствующими о высокой вероятности наличия эндометриоза без кистозных (овариальных) форм, а также в качестве противорецидивной терапии после лапароскопического удаления видимых очагов эндометриоза.

Однако даже при комбинации хирургического лечения с последующей медикаментозной терапией наблюдается высокая частота (25% до 43%) рецидивов заболевания, что свидетельствует об их недостаточной эффективности.

В связи, с чем крайне важным и актуальным направлением современной медицины является изучение сигнальных путей участвующих в патогенезе эндометриоза и поиск соответствующей таргетной терапии. В последнее время уделяется особое внимание альтернативным негормональным мишеням для терапии эндометриоза, таким как моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторам ароматазы, эндостатинам и ангиостатинам, которые значительно подавляют рост эндометриоидной ткани. Молекулярно-биологические аспекты этой проблемы еще ждут своего освещения и в настоящее время приоритетом является поиск ранних диагностических маркеров эндометриоза и патогенетической терапии заболевания, основанные на последних достижениях молекулярной биологии.

Все вышеизложенное определило актуальность выбранной темы и востребованность решения научно-практических задач, сформулированных в диссертационной работе Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Научные положения и выводы диссертации основаны на результатах анализа данных клинического исследования, проведенного за период 2017-2021 гг. на базе отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России. Исследуемую выборку составили 110 пациенток: 70 пациенток с эндометриозом (20 пациенток с перитонеальным эндометриозом и 50 - с глубоким эндометриозом), 20 женщин без эндометриоза обратившихся по поводу трубно- перитонеального фактора бесплодия и 20 пациенток с раком эндометрия для сравнительного молекулярного анализа.

На начальном этапе пациенткам с эндометриозом проводилось углубленное изучение анамнестических данных, присутствие и длительность

клинических проявлений заболевания. Изучены жалобы, связанные с нарушением функции органов желудочно-кишечного тракта и их связь с менструальным циклом. Более подробной оценке подвергались ранее перенесенные хирургические вмешательства по поводу эндометриоза.

На следующем этапе проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных методов исследования глубокого и перитонеального эндометриоза с определением их диагностической точности.

Далее анализировались данные хирургического лечения, объём и длительность проведенного оперативного вмешательства, объём интраоперационной кровопотери, особенности клинического течения послеоперационного периода с лабораторными показателями, интра- и послеоперационных осложнений.

Авторами иммуногистохимическим методом изучалась экспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) на серийных парафиновых срезах эндометрия у пациенток исследуемых групп. Оценен уровень экспрессии эфриновых рецепторов в эктопическом и эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом в зависимости от тяжести заболевания и у пациенток без эндометриоза. Проведен сравнительный анализ экспрессии эфриновых рецепторов в эндометрии у женщин с эндометриозом и раком эндометрия.

Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с современными требованиями, и включает использование современных статистических программ, надежных математических алгоритмов, правильно подобранных статистических методов. Обработку фотографий проводили с использованием программного обеспечения Image G.

Методологическая работа структурирована, логически выстроена, полученные выводы и практические рекомендации соответствуют заявленной теме и итоговым результатам. На основании проведенного исследования представлен алгоритм ведения пациенток с эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В представленной работе были изучены клиничко- анамнестические данные, по результатам которого выявлены клинические признаки характерные для пациенток с глубоким эндометриозом в отличие от женщин с перитонеальным эндометриозом, такие как болезненный акт дефекации, жидкий и учащенный стул, кровь в кале, дизурические нарушения и циклический характер клинических проявлений. Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных методов исследования определил целесообразность использования магнито-резонансной томографии для диагностики глубокого и перитонеального эндометриоза.

Центральной частью работы является ранняя диагностика инфильтративных форм эндометриоза на основании эфриновых рецепторов. Проведенный ROC анализ результатов количественного измерения экспрессии эфриновых рецепторов предоставил возможность проводить дифференциальную диагностику эндометриоза. Повышенный уровень экспрессии эфринового рецептора A2 в секреторной фазе цикла как при перитонеальном, так и при глубоком эндометриозе по сравнению с нормой позволяет с высокой диагностической точностью диагностировать эндометриоз. Тогда как уровень эфринового рецептора A1 позволяет с высокой диагностической точностью дифференцировать глубокий эндометриоз от перитонеального эндометриоза.

Диссертантом были также проанализированы данные хирургического лечения глубокого эндометриоза. Анализ показал, что оперативное лечение глубокого эндометриоза отличается сложностью в техническом выполнении, большей продолжительностью операции и интраоперационной кровопотерей, а также постоперационными осложнениями (кровотечение из кишечного анастомоза, перфорация мочеточника, воспалительный инфильтрат малого таза), что ещё раз подчёркивает сложность проведения таких операции.

Авторами также отмечено, что глубокий эндометриоз характеризуется высокой частотой рецидивов (56%) после проведенного хирургического

лечения с последующей гормональной терапией. Особого внимания заслуживает рецидив колоректального эндометриоза. У 6,7% пациенток с колоректальным эндометриозом в анамнезе уже была произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что указывает на агрессивное течения заболевания и неудовлетворенность проводимой терапии.

Полученные результаты подчеркивает необходимость разработки новых технологий диагностики и терапии эндометриоза. В этом отношении особый интерес представляют эфриновые рецепторы. Выявленная авторами сверхэкспрессия эфриновых рецепторов A1 в эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом может быть использована для ранней малоинвазивной диагностики заболевания, что позволит своевременно начать патогенетическую терапию. В исследовании убедительно показана сверхэкспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3), которые возможно в последующем могут быть использованы в качестве перспективной мишени для таргетной терапии эндометриоза и профилактики рецидивов, в первую очередь, тяжелых инфильтративных форм заболевания.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны изложена в традиционном стиле согласно классическому плану и имеет четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 143 страницах, иллюстрирована 21 таблицами и 30 рисунками.

Введение подробно раскрывает актуальность темы выбранного исследования, научную новизну и практическую значимость. Поставленные цели и задачи отражают полученные данные и не противоречат использованным материалам и методам. Положения, выносимые на защиту логичные, структурированные, содержат основные результаты работы.

В обзоре литературы подробно отражены современные представления молекулярно- биологических механизмов формирования эндометриоза, эпидемиология, классификация, клиническое течение, диагностика и лечение глубокого эндометриоза

В главе, посвященной материалам и методам исследования, содержатся графические схемы и таблицы, отражающие дизайн исследования и описывающие группы и подгруппы. Подробно описаны данные хирургического лечения пациенток с глубоким эндометриозом.

Третья глава диссертации посвящена анализу полученных результатов. Диссертантом проведен глубокий анализ клинико-анамнестических и лабораторно - инструментальных данных пациенток с глубоким эндометриозом.

Обсуждение полученных оригинальных данных отражает критический подход автора и представлены в четвертой главе диссертации.

В заключительной части представлен алгоритм диагностики и тактики ведения пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов.

Общая оценка диссертационной работы Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны положительная, принципиальных замечаний нет.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК.

Заключение

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему: «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов» представляет собой законченный, полноценный научно-квалификационный труд, в котором решены научные и практические задачи, значимые для современной гинекологии – разработан диагностический алгоритм и тактика ведения

пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфринных рецепторов.

Диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

руководитель отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» доктор медицинских наук, профессор



Попов Александр Анатольевич

Подпись д.м.н., профессора Попова А. А. «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

«29» 12

2021 г.