

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры акушерства и гинекологии, с курсом перинатологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Духина Армена Олеговича на диссертационную работу Садовниковой Елены Александровны «Эндометриоидные образования яичников малой величины. Органосохраняющие операции», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – «акушерство и гинекология» и 14.03.02 – «патологическая анатомия».

Актуальность темы исследования

Эндометриоз считают одним из самых распространённых заболеваний женщин репродуктивного возраста [Л.В. Адамян, 2019; М.И. Ярмолинская, 2018]. Принимая во внимание то, что данное заболевание диагностируется достаточно часто (согласно статистическим данным эндометриозом страдают до 30% женщин репродуктивного возраста). Высокая частота встречаемости эндометриоидных образований яичников малой величины диктует необходимость поиска единого алгоритма ведения, обследования и лечения пациенток. Одним из основных вопросов, касающихся оперативного лечения эндометриоидных образований яичников, является величина образования, подлежащего оперативному лечению. На сегодняшний день как в отечественной, так и зарубежной литературе, не существует однозначного мнения в отношении тактики ведения пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины. Отсутствие единого мнения является предметом многочисленных дискуссий.

Множество клинических признаков и топографии эндометриоидных образований яичников предопределяет эмпиричность терапевтических алгоритмов, значимость поиска общего, максимально эффективного подхода к ведению пациенток.

Рядом исследователей, поддерживается динамический мониторинг и отказ от хирургического вмешательства для эндометриоидных образований яичников малой величины, из-за высокого риска потери фолликулярного пула превосходящим

непосредственное влияние образования на здоровую яичниковую ткань. Однако риск динамического роста, возможность негативного влияния на фертильность, персистенция болевого синдрома и угроза малигнизации убеждают клиницистов в обоснованности хирургического вмешательства.

Актуальность проблемы эндометриоза не теряет своего значения с позиций сохранения овариального резерва. По данным современных исследователей, энуклеация эндометриоидных образований яичников непреднамеренно приводит к удалению интактной овариальной паренхимы. Хирургическая травма ведёт к необратимым сосудистым нарушениям, и как следствие к овариальной недостаточности.

Не ослабевающий интерес исследователей обусловлен поиском наиболее щадящего метода лапароскопического лечения, отвечающего принципам функциональной хирургии для сохранения овариального пула и сведения к минимуму риска потери овариальной паренхимы. С этих позиций, лапароскопическая методика пункционно-аблационного лечения эндометриоидных образований яичников малой величины представляется оправданной, с точки зрения предикции репродуктивных нарушений. Дискутабельность характера влияния различных оперативных методик на репродуктивную функцию определяет потребность в анализе послеоперационного риска развития инфертильности.

Несмотря на значительное количество исследований, позволяющих изучить молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза эндометриоза, до сих пор до конца не изучен пролиферативный потенциал эндометриоидных образований яичников малой величины. Исходя из этого, определение и дальнейшее исследование пролиферативных биомаркеров позволит изучить молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза заболевания, определить тяжесть заболевания, сроки и порядок направления на оперативное лечение пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины.

В свете сказанного, диссертационная работа Садовниковой Елены Александровны «Эндометриоидные образования яичников малой величины. Органосохраняющие операции», посвящённая изучению функциональной активности яичников при эндометриоидных образованиях малой величины, объективизации диагностики и прогнозированию репродуктивного потенциала после

органосохраняющего лечения, оптимизации выбора метода хирургического лечения и изучению иммуногистохимических особенностей эпителия эндометриоидных образований яичников малой величины, является актуальной и несёт важное теоретическое и практическое значение.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Все научные положения и выводы являются обоснованными, вытекают из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений: в исследование включены 176 женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными образованиями яичников малой величины. Стратификация и рандомизация на группы выполнена грамотно. Группы репрезентативны и сопоставимы.

Анализ современных публикаций, посвященных ведению пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины, позволили соискателю выявить ряд неразработанных аспектов, с новых позиций осветить морфофункциональное состояние яичников после различных методик органосохраняющего лечения эндометриоидных образований яичников малой величины.

В диссертационной работе применены современные методы обследования, обработка полученных данных проведена статистически грамотно. Таблицы, диаграммы и рисунки оформлены и подтверждают достоверность полученных данных.

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы результатами проведённых исследований. Таким образом, контингент обследованных и пролеченных пациенток, современные комплексные методы диагностики позволили решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведённые клинические наблюдения, результаты эхографических, биохимических, иммуноферментных и иммуногистохимических исследований у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины, позволяют считать результаты исследования достоверными.

Достоверность и новизна полученных результатов

В результате проведенного исследования впервые получены приоритетные данные по оценке морфофункционального состояния яичников до и после различных органосохраняющих методик оперативного лечения эндометриoidных образований яичников малой величины. Изменения после хирургического лечения имели место у всех пациенток, независимо от применяемой техники оперативного лечения. Степень снижения овариального резерва зависела от применяемой интраоперационной методики. Установлены параллели с локализацией, стадией распространения эндометриоза, возрастом пациенток, рецидивом. В сравнительном аспекте, отмечены более выраженные изменения при двусторонней топографии, независимо от применяемой методики оперативного вмешательства. Показатель уровня снижения антимюллера гормона, в зависимости от метода оперативного вмешательства отражал процент снижения его в образцах сыворотки крови, коррелировал с потерей примордиального фолликулярного пула, обусловленного применением различных методик оперативного вмешательства. Впервые проведена сравнительная оценка биохимических маркеров, СА 125 и гликоделина А в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и ткани у наблюдаемых с эндометриoidными образованиями яичников малой величины, методом иммуноферментного и иммуногистохимического анализа. Выявлена прямая положительная корреляционная зависимость между концентрацией маркеров в биологических жидкостях, тканях и стадией распространения эндометриоза, рецидивом образования. Получено достоверно значимое увеличение концентрации биомаркеров в перитонеальной жидкости, превышающие показатели в сыворотке крови более чем в 30 раз. На основании изучения иммуногистохимических маркеров выявлен повышенный пролиферативный потенциал, низкий уровень апоптоза и активные процессы инвазии и межклеточной адгезии, что свидетельствует о целесообразности оперативных вмешательств при эндометриoidных образованиях яичников малой величины.

Достигнутые результаты диссертационной работы логично обоснованы, достоверны, что определяется достаточным количеством наблюдений, репрезентативностью групп исследования, использованием современных методов обследования и статистического анализа.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В ходе научно-квалификационной работы, проведённой Садовниковой Е.А., достигнуты приоритетные данные о морфофункциональном состоянии яичников с эндометриодными образованиями яичников малой величины, что позволило сформулировать персонализированный подход к ведению пациенток. Соискателем обоснована необходимость комплексной оценки овариального резерва у пациенток с эндометриодными образованиями яичников, дающие возможность выделить неблагоприятные прогностические критерии редукции овариального резерва до оперативного вмешательства.

В сравнительном аспекте продемонстрирована значимость выбора той или иной методики оперативного лечения (экцизионная и пункционно-аблационная), что позволило сформулировать подход к ведению пациенток для сохранения репродуктивного потенциала.

Автором предложена панель иммуногистохимических маркёров для практического здравоохранения, что позволит модифицировать алгоритм целенаправленного обследования и направления женщин для оперативного лечения. Использование дополнительных иммуногистохимических критериев позволит прогнозировать риск злокачественной трансформации.

Материалы диссертации широко представлены на научно-практических конференциях, международных конгрессах различных уровнях, на кафедральных совещаниях.

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации включены в лекции и практические занятия для студентов и клинических ординаторов, аспирантов, а также в программе послевузовского образования и дополнительного профессионального образования.

Исходя из вышеизложенного, научная и практическая значимость диссертационной работы Садовниковой Е.А. не вызывает сомнений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Научно-квалификационная работа Садовниковой Е.А. является серьёзным научным исследованием и выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Представленная работа изложена на 222 страницах машинописного, состоит из введения, обзора литературы, клинико-анамнестической характеристики обследованных групп, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 247 источников, из них 63 - отечественных, 184 - зарубежных авторов.

Работа написана хорошим языком и имеет чёткую структурную и логическую последовательность в изложении материала.

В диссертационной работе представлены обоснование актуальности темы, чёткая формулировка цели и задач диссертации, данные о научной новизне и практической значимости работы, положения, выносимых на защиту, о реализации работы и публикациях по теме диссертации. Задачи исследования четко сформулированы и отвечают цели исследования. Для выполнения поставленных задач диссертантом был выполнен значимый объём исследований.

Обзор литературы подробный, что свидетельствует о достаточной информированности автора о современном состоянии вопроса. Консолидация многочисленных исследований позволила автору прийти к заключению почему малый размер эндометриоидных образований яичников, рассматривается многими учёными как критический и является «камнем преткновения» в тактике ведения. Обзор содержит сведения об эпидемиологических аспектах, современных представлениях об овариальном резерве при эндометриоидных образованиях яичников малой величины. В литературном обзоре освещены данные о значении сонографических и биохимических индикаторов овариального резерва и прогностических возможностях опухоль-ассоциированных антигенов в диагностике эндометриоидных образований малой величины. Детально описаны иммуногистохимические маркёры молекулярной медицины, принимающие участие в процессах стероидогенеза, пролиферации, анти- и апоптоза, неоангиогенеза и инвазии, играющие роль в возникновении и прогрессировании эндометриоидных образований яичников. Особое место в главе занимает обзор современных представлений о тактике ведения пациенток с эндометриоидными образованиями яичников во всём мире, а также выборе оптимальной методики хирургического лечения, для сохранения фертильности женщины.

Во второй главе представлен дизайн исследования, подробно и обстоятельно изложены критерии включения и исключения пациенток. Представлены особенности анамнестических данных применительно к репродуктивному здоровью с учётом топографии эндометриоидных образований. Клиническая характеристика групп позволяет считать их однородными. Тщательно описаны методы эхографического, доплерометрического, клинико-лабораторного, морфологического и статистического методов исследования, адекватные для решения поставленных задач.

В результатах собственных исследований, представлены данные обследования 176 пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины до 3 см. С учетом топографии наблюдаемые были распределены на подгруппы: монолатеральные - 121; билатеральные - 55. Чётко и убедительно проведена оценка рутинных методов исследования, а также показано снижение параметров овариального резерва у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины уже на дооперационном периоде. Морфофункциональное состояние яичников оценивалось на основании ультразвуковых параметров фолликулярного запаса (объём неизменной ткани яичника, количество антральных фолликулов, максимальная артериальная скорость, индекс резистентности), так и биохимических индикаторов (антимюллеров гормон, фолликулостимулирующий гормон, ингибин-В, эстрадиол). Динамический мониторинг эхографической картины позволил выявить дефекты фолликуло- и лютеогенеза, в зависимости от интраоперационно применяемой методики лапароскопического лечения.

В четвертой главе Садовниковой Е.А. дана последовательная, достоверная оценка иммуноферментных и иммуногистохимических методов исследования. Полученные данные свидетельствуют о сохранении пролиферативной активности эндометриоидных образований, несмотря на малый диаметр, что позволяет рекомендовать их использование в качестве рутинного скрининга и отнести их к прогностическим маркерам заболевания. Полученные модели позволяют обоснованно, с точки зрения клинического ведения и хирургической тактики, подойти к ведению пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины.

В пятой главе диссертантом представлен анализ менструальной и репродуктивной функции после применения различных методик хирургического

лечения эндометриоидных образований малой величины. Автором выявлена частота рецидивирования и прямая взаимосвязь снижения овариального резерва и фолликулогенеза, частоты инфертильности и течения беременности.

Развёрнутое обсуждение достигнутых результатов продемонстрировано в шестой главе в сравнении с данными других исследователей. Суждения Садовниковой Е.А. достаточно аргументированы, что позволяет говорить о всестороннем знании диссертантом изученной проблемы. Для статистической обработки полученных данных соискатель использовал современные программы и критерии.

Анализ полученных данных, чёткая последовательность и убедительность изложения позволили Садовниковой Е.А. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов.

Основные положения тактики ведения пациенток легли в основу лечебно-диагностического алгоритма, представленного в диссертации, что является важным звеном для улучшения медицинской помощи больным с эндометриоидными образованиями яичников малой величины.

Оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации ВАК.

Принципиальных замечаний по научно-квалификационной работе нет. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертация Садовниковой Елены Александровны на тему: «Эндометриоидные образования яичников малой величины. Органосохраняющие операции» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – акушерство и гинекология и 14.03.02 – патологическая анатомия, в которой содержится решение актуальной научной задачи – разработка персонализированного подхода к ведению пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины, что имеет существенное значение для

акушерства и гинекологии, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённых Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168), а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии медицинского института
Федерального государственного автономного
Образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов»
Министерства образования и науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.01 – акушерство и гинекология)

 А.О. Духин

Подпись д.м.н., профессора А.О. Духина заверяю
Учёный секретарь ФГАОУ ВО РУДН
Доктор физико-математических наук, профессор
«20» 10 2020г



 В.М. Савчин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.
117198, г. Москва, ул. Миклохо-Маклая, д. 6.
Телефон: 8-499-137-48-81
Email: rector@rudn.ru