

Отзыв официального оппонента

профессора кафедры эндоскопической хирургии Факультета дополнительного профессионального образования, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Высоцкого Максима Марковича на диссертационную работу Ступиной Юлии Николаевны на тему: «Дифференцированный подход к выбору органосохраняющего лечения миомы матки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности: 14.01.01 акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования.

Актуальность диссертационной работы Ступиной Юлии Николаевны на тему «Дифференцированный подход к выбору органосохраняющего лечения миомы матки» направленной на персонифицированный подход в выборе тактики ведения пациенток, не только для определения показаний к фармакологической подготовке, но и планирования оптимального хирургического пособия вовремя миомрезекции у больных с субмукозной миомой матки в репродуктивном возрасте, не вызывает сомнений.

Субмукозная локализация миомы является наиболее частой причиной бесплодия или потери беременности в репродуктивном возрасте. Методом выбора хирургического лечения пациенток с данной локализацией миоматозных узлов остается гистерорезектоскопия. Однако, подобная тактика не всегда приемлема, требует профессиональных навыков и сопряжена с рядом интраоперационных осложнений. Ранжирование пациентов для выбора варианта предоперационной подготовки на основании современных методов визуализации, ведущая роль в которых принадлежит ультразвуковым технологиям, определяет современные тенденции гинекологической практики в отношении больных с субмукозной миомой матки. В связи с этим, актуальными следует считать проблемы предоперационного дифференцированного подхода в выборе тактики ведения и планирования пациенток с субмукозной миомой матки в репродуктивном возрасте.

Поэтому актуальность и научно-практическая значимость диссертационной работы Ступиной Ю.Н. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Настоящая работа выполнена за период с 2013 по 2017 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова в Городской клинической больнице №31 Департамента здравоохранения г. Москвы (заведующий кафедрой – академик РАН, профессор Курцер М.А.).

Согласно поставленной цели и задачам в исследование проспективно включено 169 пациенток с субмукозной миомой матки. В основную группу (группа I) вошли 81 пациентка, которым в качестве предоперационной подготовки был назначен улипристал ацетат (5 мг/сут) в течение 3 месяцев, включенные в исследование до 2017 года, в то время, как ограничительные меры вступили в силу в 2020 году. Контрольную группу (группа II) без соответствующей предоперационной подготовки сформировали 88 наблюдаемых. Учитывая количество миоматозных узлов, все пациентки были разделены на подгруппы: подгруппа А – единственный миоматозный узел субмукозной локализации, подгруппа В – множественные миоматозные узлы.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам проводилось оперативное лечение, методом выбора являлась *гистерорезекция* по методике резектоскопии. Для выполнения резекции миоматозного узла применялись различные методики, учитывалось расположение и объем миоматозных узлов.

Патологоанатомическое исследование удаляемого тканевого фрагмента (миоматозный узел, эндометрий) включало в себя гистологическое, данные которого сопоставлялись с результатами ультразвукового исследования.

Учитывая рекомендации производителя, согласно возможным побочным эффектам на фоне приема улипристала ацетата и изменения в *биохимическом анализе крови* (аланинаминотрансфераза,

аспарататаминотрансфераза, билирубин общий, прямой) автором проводился мониторинг гепатобилиарной системы пациенткам группы I до начала лечения, после окончания приема УПА и через 6 месяцев после лечения в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ.

Достоверность и новизна полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета современных лицензированных компьютерных программ Statistica 7.0, IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Excel 2016. Данные представлялись с помощью методов описательной статистики.

Впервые на основании комплексной оценки данных 3D-эхографии и количественных параметров (индекс пролабирования- ИП и альфа угол, определения типа узла, объема и морфологических признаков) представлен оптимальный алгоритм для предоперационной оценки анатомо-топографического расположения субмукозных миоматозных узлов для последующего выбора тактики оперативного ведения.

Автором проведен анализ динамики изменения объема узлов в зависимости от топографии, размера и морфотипа на фоне предоперационной подготовки с использованием параметров 3D-эхографии. Изучена методика миомрезекции при использовании «холодной» петли у пациенток со II-III типом миоматозных узлов. На основании проведенных исследований получены результаты применения УПА с позиции клинической эффективности и безопасности, а также эффективности предоперационной подготовки и воздействия на эндометрий у пациенток репродуктивного возраста.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором расширен предоперационный алгоритм обследования больных с миомой матки за счет разработки эхографических критериев диагностики субмукозной миомы при 3D-эхографии. Автором доказана сопоставимость методов (точность, специфичность и чувствительность) 3D-эхографии в сравнении с гистероскопией и гидросонографией для диагностики субмукозной миомы матки. Обосновано использование разнообразных техник при гистерорезектоскопии субмукозных миом, в том числе использования

«холодной» петли. Автором дана оценка клинической эффективности и возможных побочных эффектов при приеме 3 месячного курса УПА.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация изложена на 161 странице печатного текста, состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 316 источников, из них 104 – отечественных и 212 – зарубежных. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 9 диаграммами, 1 графиком и 16 рисунками. Обзор литературы соответствует теме диссертации, подробно освещает современные методы диагностики и лечения миомы матки.

Диссертант хорошо владеет изучаемой научной проблемой и демонстрирует эрудицию, умение анализировать материал. Во второй главе автор приводит подробную характеристику обследованных пациенток, дизайн исследования и описание всех его этапов. На этапе включения в исследование после детального сбора анамнестических данных, всем пациентам автором было произведено ультразвуковое исследование в режиме 2D/3D с использованием трехмерного трансвагинального датчика с применением стандартных настроек для работы в гинекологии.

На этапе скрининга автор оценивал структуру миометрия, количество, размеры, расположение миоматозных узлов в соответствии с классификацией FIGO (2011); оценивал особенности эндометрия (толщина М-ЭХО, эхогенность, соответствие фазе менструального цикла); морфофункциональное состояние яичников, определял наличие/отсутствие сопутствующей гинекологической патологии.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований.

В разделе 3.1. автором произведено выполнение дооперационной ультразвуковой диагностики с использованием современных методов эхографии, как первый этап алгоритма обследования и лечения больных с субмукозной миомой матки. Автор использовал стандартную оценку в 2D-

режиме, что предполагало определение количества и локализации миоматозных узлов, согласно классификации, FIGO 2011, и являлось основанием для ранжирования пациентов по группам в соответствии с дизайном исследования, в которое не включались узлы 0 и VII типов.

Автор указал, на что, что локализация миоматозных узлов существенно влияет на выбор и предполагаемые трудности в выполнении миомрезекции.

Автор отмечает, что важным аспектом в выборе метода предоперационной подготовки и доступа оперативного лечения, является размер резецируемого миоматозного узла.

В разделе 3.1.1 автором произведена сонографическая оценка объема миоматозных узлов. По мнению автора, объем миоматозного узла при планировании последующей терапии является одним из решающих факторов в выборе метода операции, поскольку наиболее достоверно соотноситься с риском и технической трудностью выполнения трансцервикальной миомэктомии.

В главе 3.2. автором произведено определения типа субмукозной миомы матки. С целью объективности и количественной оценки степени пролабирования подслизистого узла автором была предложена комплексная оценка на основании данных 3D-эхографии с определением угла альфа и индекса пролабирования. Данные параметры следует расценивать в качестве предикторов выбора фармакологической предоперационной подготовки улипристал ацетатом.

В главе 3.2.1. автором произведена сравнительная оценка различных методов определения угла альфа.

Автором описана техника измерения угла альфа (α): во фронтальном срезе при построении 3D-реконструкции на уровне максимального выпячивания узла в полость матки в автоматическом режиме проводились две перпендикулярные прямые между пролабирующим компонентом и стенкой полости.

Автором определены специфичность и чувствительность 3D-эхографии, которые оказались сопоставимы с данными гистероскопии и составили 97,5% и 100% соответственно.

По итогу автором произведено типирование миоматозных узлов: наименьшее значения угла альфа для узлов I типа составляло 20-30°, наибольшее 80-90°, что было диагностировано в 10 (5,9%) и 7 (4,1%) наблюдениях, соответственно. Распределение по значению угла α подслизистых узлов II типа выявило преобладание узлов с углом 120-140° - у 45 (26,6%) пациентов.

В главе 3.2.2. автором произведена оценка индекса пролабирования.

Автором введено понятие индекса пролабирования (ИП). Математическая модель ИП, подразумевает количественную характеристику, отражающую степень выраженности свободного края миоматозного узла для наиболее эффективной последующей миомрезекции. Автором также введено понятие «ворот» резекции, которое отражает максимально удобный диаметр для выполнения резекции при минимально возможном повреждении окружающего эндо-миометрия.

Вычисленный автором ИП в группах исследования отражал прогностическое значение для оценки субмукозной части узла и прогнозирования техники миомрезекции в дальнейшем.

Таким образом, разработанный автором алгоритм, который включает в себя оценку количества миоматозных узлов, анатомо-топографическое расположение, ИП и угол альфа, отражает наиболее важные аспекты, определяющие в дальнейшем выбор предоперационной подготовки, доступ и объема оперативного лечения.

В главе 3.3. автором описаны особенности предоперационной подготовки препаратом улипристал ацетат

Основную группу обследуемых, выбранных случайным образом из когорты больных с субмукозной миомой матки, составили 81 пациентка репродуктивного возраста. По протоколу исследования, с учетом

рекомендаций к применению, с целью предоперационной подготовки в непрерывном режиме назначался улипристал ацетат (УПА) в дозировке 5 мг в день в течение 3 месяцев непрерывно. Контрольные точки исследования предполагали комплексное обследование через 3 месяца приема препарата и через 6 месяцев от начала приема УПА.

В разделе 3.4. автором произведена морфологическая оценка миоматозных узлов, определяющая эффективность УПА.

Автором ретроспективно проведен анализ сонографических признаков различных морфотипов миомы на основании данных предоперационного наблюдения и последующего гистологического заключения после миомрезекции у 72 наблюдаемых группы I.

Среди обследованных больных преобладали два основных морфологических типа: простая лейомиома у 33 (45,9%) и фибромиома в 34 наблюдениях – 47,2%.

Автором выявлено, что трехмесячный курс предоперационной подготовки УПА привел к уменьшению диаметра узлов, который в среднем составил $48,5 \pm 1,9$ мм, что на 29,2% меньше исходного значения.

На основании проведенного автором ROC-анализа прогностической значимости индекса резистентности (ИР) в определении морфотипа миомы матки на дооперационном этапе возможности доплерографии соответствуют 89,5% специфичности при 72, 8% чувствительности.

В главе 3.5. автор описывает особенности проведения миомрезекции у пациенток. Миомрезекция выполнялась автором по средствам гистероскопической биполярной системы GYNECARE Versapoint.

Автором описана основная техника, применяемая при удалении субмукозных узлов – «слайсинг». Суть методики заключается в поэтапном прогрессивно-поступательном фрагментировании видимой субмукозной части узла петель резектоскопа.

Как отмечает автор, комбинация нескольких методик в 100% наблюдений потребовалась при диаметре миоматозного узла от 3,5 до 5, 0 см, что

диагностировано у 10 и 16 наблюдаемых в группе I и II, соответственно.

Автором отмечен принцип гидромассажа, который эффективно сочетался с контактным массажем у 17 из 26 наблюдаемых. Также описан метод «холодной петли», который способствовал продуктивному разделению плотных сращений миомы с псевдокапсулой у 23 из 26 наблюдаемых.

По мнению автора, наиболее значимыми для эффективного выполнения миомерезекции следует считать следующие ультразвуковые параметры: размер миоматозного узла, анатомо-топографическое расположение, тип узла с уточнением ИП и альфа угла, а также данные доплерографии с указанием ИР и V max, морфологическое строение.

Диссертация иллюстрирована достаточным количеством наглядных таблиц и рисунков. Статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, так как работа выполнена на достаточном материале с применением оптимальных методов анализа. Научные положения диссертации обоснованы, достоверны, содержат признаки новизны. Выводы и практические рекомендации конкретны, полностью отвечают задачам исследования. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают суть работы. По теме диссертации опубликовано 2 научные работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Общая оценка представленной работы положительная. Важность ее как с научных, так и с практических позиций не вызывает сомнений.

Заключение

Диссертация Ступиной Юлии Николаевны на тему «Дифференцированный подход к выбору органосохраняющего лечения миомы матки» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора И.А. Красновой, содержащей решение актуальной для гинекологии задачи-представлен оптимальный алгоритм для предоперационной подготовки пациенток с субмукозной миомой матки. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Ступиной Юлии Николаевны соответствует требованиям пункта 9 «Положение о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 года №1168). Ступина Юлия Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01-акушерство и гинекология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями приказа Минобрнауки России №662 от 01.06.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 208.072.15.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры эндоскопической хирургии ФДПО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, доктор медицинских наук

(14.01.01-Акушерство и гинекология)

Высоцкий Максим Маркович

«21» июня 2021г

Подпись _____, профессор М.М. Высоцкого заверяю:

Ученый секретарь Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессор, д.м.н.

Васюк Юрий Александрович

Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

127473, г. Москва, ул. Делегатская, дом 20, стр.1

Тел:8(495)609-67-00

e-mail: msmsu@msmsu.ru