

ОТЗЫВ

официального оппонента заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора РАН, профессора Ярмолинской Марии Игоревны на диссертацию Чернецовой Анны Сергеевны на тему: «Структурно-морфологические и фенотипические особенности и оптимизация терапии хронической тазовой боли у больных эндометриозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность работы

Диагностика и лечение хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, является актуальной проблемой в гинекологической практике. Тазовая боль может скрываться под маской других диагнозов: фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника и т.д. У 71% пациенток, страдающих эндометриозом, имеется больше, чем один диагноз. Боль – это всегда персональное переживание, отражающее личный опыт пациента, на который влияют различные факторы. Задержка диагностики эндометриоза и несвоевременное начало терапии тазовой боли способствуют хронизации болевого синдрома, тогда как неадекватное лечение хронической тазовой боли не только снижает качество жизни пациенток, но и приводит к центральной сенситизации боли, прогрессированию патологического процесса. Как правило, пациентки с хронической болью в области таза наблюдаются у нескольких врачей-специалистов одновременно. Хроническая тазовая боль при эндометриозе значительно снижает качество жизни, влияет на психоэмоциональное состояние пациенток, нарушает сексуальную функцию.

Болевой синдром при эндометриозе характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, при этом интенсивность болей в большей степени коррелирует со степенью поражения нервных волокон в эндометриоидных имплантах, нежели с их топографическими характеристиками. Эндометриоидные гетеротопии, расположенные на брюшине малого таза,

стимулируют выработку биологически активных субстанций (гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины, фактор некроза опухоли, фактор роста нервной ткани и т.д.), которые оказывают воздействие на сенсорные нервные окончания, вызывая болевые ощущения.

Контроль поступающих болевых импульсов осуществляется с помощью особых отделов центральной нервной системы — антиноцицептивной системой. Функцией антиноцицептивной системы является снижение интенсивности боли, ее облегчение. Важные задачи выполняют следующие противоболевые системы головного мозга посредством нейротрансмиттеров — серотонинергическая, норадренергическая, опиоидная и каннабиноидная. Нейротрансмиттеры — это химические вещества, которые передают сигналы от одного нейрона к другому, контролируют широкий спектр жизненных процессов, включая эмоции и ощущение боли. Особый интерес представляют нейротрансмиттеры, которые участвуют в процессе хронизации боли. Нейромедиатор дофамин регулирует чувствительность к хронической боли. Серотонин оказывает поддержку нейромедиаторам — норадреналину и дофамину; задействован в двигательной активности, снижает общий болевой фон, оказывает преимущественно противовоспалительное действие. Норадреналин выполняет функции медиатора нервной системы, воздействуя на α_1 - и α_2 -адренорецепторы, участвует во внутреннем контроле боли. Доказано, что тяжесть дисменореи может коррелировать с уровнями экспрессии бета-2-адренорецепторов (ADRB2) в очагах эндометриоза. Нарушение сбалансированной работы антиноцицептивной системы влияет на все сферы жизни больного.

Продолжаются исследования, направленные на поиск новых маркеров хронической тазовой боли при эндометриозе, а также поиск эффективных методов лечения боли. Лечение хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом должно быть комплексным и включать в себя как медикаментозные, так и физиотерапевтические методы лечения. Для

пациенток страдающих эндометриозом и хронической болью важно разрабатывать индивидуальный подход для эффективной диагностики и лечения.

Таким образом, поиск диагностических маркеров хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, а также поиск новых подходов к ее лечению остается актуальной задачей.

Научная новизна

В рассматриваемой диссертационной работе проанализирована выборка больных эндометриозом с хронической тазовой болью и без боли. Изучены фенотипы хронической тазовой боли при эндометриозе («центральная сенситизация», «мышечный спазм», «воспалительный», «сексуальная дисфункция», «нейропатический», «психосоциальный». Установлено, что развитие феномена центральной сенситизации обусловлено образованием очагов патологической импульсации в коре головного мозга. Охарактеризована роль катехоламинов адреналина и норадреналина в патогенезе эндометриоз-ассоциированной хронической тазовой боли, установлено, что их высокая концентрация в периферической крови способствует поддержанию болевого синдрома. Предложена новая классификация хронической тазовой боли при эндометриозе. Установлено наличие морфологического субстрата боли в эндометриоидных очагах у больных с нейропатическим компонентом. На основании полученных данных проведено комплексное лечение хронической тазовой боли, оценена эффективность терапии.

Практическая значимость работы

В работе проведен анализ анамнестических, клинических, инструментально-лабораторных характеристик женщин с наружным генитальным и экстрагенитальным эндометриозом и хронической болью в области таза. Получены данные о высокой частоте встречаемости у пациенток с болью тревожно-депрессивных расстройств, низкого качества жизни, сексуальной дисфункции. Выделена группа пациенток с

эндометриозом, с хронической тазовой болью с нейропатическим компонентом. Выявлены особенности проявления нейропатии у данной когорты пациенток. Разработана классификация хронической тазовой боли при наружном генитальном и экстрагенитальном эндометриозе. Сформирован опросник для оценки боли при эндометриозе. Предложен и обоснован комплексный клинический подход к диагностике и лечению хронической тазовой боли при наружном генитальном и экстрагенитальном эндометриозе в зависимости от фенотипа боли. На основании исследования разработаны алгоритмы лечения и последующей реабилитации пациенток с наружным генитальным и экстрагенитальным эндометриозом с хронической болью.

Внедрение результатов исследования

Разработанные практические рекомендации внедрены в работу отделения оперативной гинекологии Частное Учреждение Здравоохранения «Центральная Клиническая Больница «РЖД Медицина» города Москвы (директор — Акчурина И.М.), Федеральное Государственное Казенное Учреждение Здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» г. Балашиха Московской области (начальник госпиталя — полковник медицинской службы Багаев О.Я.).

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе обучения студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России (заведующая кафедрой — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Адамян Л.В.).

Связь темы диссертации с планом научных исследований университета

Диссертационное исследование выполнено по проблеме 20.06 и входит в план НИР ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (№ государственной регистрации 114112840038).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности и обоснованности научных положений

Диссертационная работа А.С. Чернецовой является клиническим исследованием, соответствует общепринятым этическим принципам. Соискателем собран и проанализирован достаточный клинический материал, проведено анкетирование 208 пациенток поступивших с диагнозом эндометриоз в отделение оперативной гинекологии. Из них с эндометриозом и с хронической тазовой болью 130 пациенток. Выборка пациентов является достаточной для достижения заявленных целей и задач исследования. Подробно описаны критерии включения и невключения, использованы современные статистические подходы к анализу данных. Результаты исследования подробно обсуждены в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы таблицами, рисунками. Автором проведен тщательный анализ медицинской литературы, выполнено сопоставление полученных результатов с данными отечественных и зарубежных публикаций.

Выводы и рекомендации являются обоснованными, соответствуют целям и задачам исследования, хорошо аргументированы, имеют неоспоримую научно-практическую значимость.

Общая характеристика работы

Структура работы является традиционной. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, заключения, выводов, рекомендаций, списка литературы, включающего 213 источников (93 отечественных и 116 зарубежных), приложений.

Диссертационная работа изложена на 159 страницах печатного текста, содержит 43 таблицы и 2 рисунка.

Цели и задачи исследования в полной мере соответствуют заявленной теме диссертационной работы. Во введении достаточно полно раскрыта актуальность темы исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором подробно отражены механизмы патогенеза хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, особенности болевой симптоматики при эндометриозе, а также различные методы диагностики и лечения боли.

В главе материалы и методы детально описаны дизайн исследования и методики, использованные в работе (приведены опросники для оценки качества жизни, сексуальной дисфункции, уровня стресса, тревоги и депрессии, а также опросник для оценки нейропатического компонента боли у пациенток с эндометриозом).

Основные результаты исследования изложены в третьей главе. Проведен анализ анамнестических данных пациенток с эндометриозом с болью и без нее. Отмечена высокая частота встречаемости в анамнезе пациенток с хронической тазовой болью воспалительных заболеваний органов малого таза, аутоиммунных заболеваний, заболеваний молочных желез. Отмечены высокие уровни тревоги и депрессии, низкое качество жизни у пациенток с хронической тазовой болью при эндометриозе по сравнению с группой пациенток без боли. При оценке неврологического статуса у пациенток с болью и эндометриозом выявлены симптомы нейропатической боли, нарушения чувствительности. По данным проведенного лабораторного исследования содержания в периферической крови адреналина и норадреналина выявлено статистически значимое повышение данных гормонов в крови у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом, по сравнению с группой пациенток с безболевым эндометриозом и контрольной группой с бесплодием. Повышенные уровни катехоламинов у пациенток эндометриоз-

ассоциированной хронической тазовой болью по сравнению с безболевым формой свидетельствуют о симпатикотонии, высоком уровне стресса, тревоги и дисбалансе нейротрансмиттеров. При проведении патоморфологического исследования гистологического послеоперационного материала выявлены структурные изменения нервных волокон у пациенток с болевой формой эндометриоза, что подтверждает поражение нервных структур при эндометриозе.

На основании полученных данных разработана классификация хронической тазовой боли при наружном генитальном и экстрагенитальном эндометриозе — GPOINTS, которая позволяет классифицировать пациентов клинически и оптимизирует выбор тактики лечения. Также определено шесть фенотипов хронической тазовой боли у 130 пациенток с наружным генитальным и экстрагенитальным эндометриозом.

Проведено патогенетическое лечение пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом, которое включало в себя оперативное лечение, гормональную, противоболевую терапию, а также методы реабилитации (транскраниальная магнитная стимуляция, лечебно-физическая культура, массаж, кинезиотейпирование). Проведен сравнительный анализ методов лечения в разных группах пациенток после хирургического лечения (группа пациенток, получавших только гормональную терапию диеногестом; группа пациенток, получавших комплексное лечение; группа пациенток которым было проведено только хирургическое вмешательство). Предложенные алгоритмы лечения пациенток с хронической тазовой болью позволили на 84,84% снизить интенсивность боли у пациенток без нейропатии и на 88,61% снизить боль у пациенток с нейропатическим компонентом по сравнению с группами пациенток, получавших только гормональную терапию после хирургического лечения эндометриоза. Показатель качества жизни у пациенток с хронической тазовой болью повысился на 41,60%, у пациенток с нейропатическим компонентом боли на 54,50% по сравнению с группами

пациенток, получавших только гормональную терапию после хирургического лечения.

Результаты собственного исследования изложены подробно, последовательно, логично и полноценно иллюстрированы таблицами.

В четвертой главе проводится обсуждение полученных результатов. Сопоставлены собственные данные с данными, описанными в литературе, отмечены преимущества предложенных методов диагностики и лечения хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. Выводы соответствуют поставленным задачам и следуют из полученных результатов. Практические рекомендации демонстрируют спектр применения полученных результатов на практике.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 работ — в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертационных исследований.

Личное участие автора

Автор участвовала в выборе направления исследования, разработке цели и задач; осуществляла сбор анамнеза у пациенток, сбор анамнеза у пациенток, тестирование с помощью опросников, гинекологический осмотр, неврологический осмотр совместно с врачом-неврологом. Принимала участие в хирургическом лечении пациенток, в разработке тактики послеоперационной реабилитации, назначении медикаментозной терапии. Осуществляла динамическое наблюдение за пациентками в течение 6 месяцев. Совместно с сотрудниками отделения патоморфологии проводила анализ гистологических препаратов. Выполняла анализ и статистическую обработку результатов.

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Однако в процессе изучения работы возникли следующие вопросы, которые не снижают значимость диссертационного исследования, а только подчеркивают интерес к нему.

1. Учитывая доказанные процессы неонейрогенеза и наличие нервных окончаний в эндометриоидных очагах, какие патофизиологические механизмы могут объяснить отсутствие болевого синдрома у части пациенток с эндометриозом?

2. Какова оптимальная модель междисциплинарного взаимодействия при оценке нейропатической боли и психоэмоционального статуса у пациенток с эндометриозом: может ли акушер-гинеколог самостоятельно проводить данный скрининг, или требуется обязательная консультация невролога?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Чернецовой А.С. на тему: «Структурно-морфологические и фенотипические особенности и оптимизация терапии хронической тазовой боли у больных эндометриозом», выполненная под руководством академика РАН, д.м.н., профессора Адамян Лейлы Вагоевны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии: повышении эффективности диагностики и лечения пациенток с эндометриоз-ассоциированной хронической тазовой болью.

По своей актуальности, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от

29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г., №101 от 26.01.2023 г., №62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Чернецова Анна Сергеевна, достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующая отделом гинекологии и эндокринологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Ярмолинская Мария Игоревна

Подпись д.м.н., профессора, профессора РАН, заслуженного деятеля науки
Российской Федерации заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
к.м.н.



Коптеева Екатерина Вадимовна

«01» сентября 2025г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, телефон: 8-921-916-69-03, эл. почта: m.yarmolinskaya@gmail.com