

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны 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

Хроническая тазовая боль, ассоциированная с эндометриозом является актуальной проблемой в гинекологической практике. Боль значительно снижает качество жизни больных, влияет на психоэмоциональный фон, вызывает нарушение сексуальной функции. Диагностика основной причины возникновения хронической боли в области таза затруднена в связи с тем, что причиной боли могут быть различные заболевания. Очень часто у женщин, страдающих эндометриозом, имеется коморбидная патология, что затрудняет диагностику основного заболевания и назначение правильного лечения, в т.ч. направленного на устранение болевого синдрома. Боль – это субъективное переживание, на которое влияет несколько факторов: биологические, социальные, психологические. Все это затрудняет раннюю диагностику и назначение эффективной терапии для лечения боли. Вопрос патогенеза хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, остается открытым.

Субстратом возникновения боли при эндометриозе является наличие невринома и поражение нервных волокон. Эндометриозидные гетеротопии, расположенные на брюшине малого таза, стимулируют выработку биологически активных субстанций (гистамин, серотонин, брадикинин и т.д.), которые оказывают воздействие на сенсорные нервные окончания, вызывая возникновение болевого импульса.

Интенсивность боли у пациенток всегда индивидуальна и зависит от особенностей функционирования многих систем организма.

Функцией антиноцицептивной системы головного мозга является снижение интенсивности боли, ее облегчение. Одну из основных задач выполняют противоболевые системы головного мозга - серотонинергическая, норадренергическая, опиоидная и каннабиноидная. Нейротрансмиттеры – это активные 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 перехода острой боли в хроническую. Нейромедиатор дофамин регулирует чувствительность к хронической боли, интенсивность боли может зависеть от определенных рецепторов данного нейротрансмиттера.

Серотонин снижает общий болевой фон, помогает организму в борьбе против воспаления. Норадреналин преимущественно выполняет функции медиатора нервной системы, участвует во внутреннем контроле боли. Также интенсивность боли, в частности, 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 специфических маркеров для диагностики хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, а также поиск эффективных методов лечения боли. Лечение данного вида хронической тазовой боли должно быть комплексным и включать в себя как медикаментозные, так и физиотерапевтические методы. Для пациенток, страдающих эндометриозом и хронической тазовой болью, важно разрабатывать индивидуальный, мультидисциплинарный подход для эффективной диагностики и лечения.

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

Научная новизна

В рассматриваемой диссертационной работе анализу подвергнута выборка больных с генитальным и экстрагенитальным эндометриозом, с хронической тазовой болью и без таковой. Проведен анализ анамнестических данных пациенток, данных осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования. Проведен анализ неврологического и психологического статуса пациенток с хронической болью. Предложены фенотипы хронической тазовой боли при эндометриозе, новая классификация хронической тазовой боли при эндометриозе. На основании полученных данных проведено комплексное лечение хронической тазовой боли; оценена эффективность терапии. Разработаны новые алгоритмы диагностики и лечения хронической тазовой боли, ассоциированной с экстрагенитальным и генитальным эндометриозом.

Практическая значимость работы

В работе проведен анализ анамнестических, клинических, инструментально-лабораторных характеристик женщин с наружным генитальным и экстрагенитальным эндометриозом и хронической болью в области малого таза. Получены данные о высокой частоте встречаемости у пациенток с болью тревожно-депрессивных расстройств, низкого качества жизни, сексуальной дисфункции. Выделена группа пациенток с эндометриозом и 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 клинический комплексный 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 материалах семинаров, на практических занятиях по повышению квалификации врачей акушеров-гинекологов 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).

Степень достоверности и обоснованности научных положений

Диссертационная работа А.С. Чернецовой построена на достоверном первичном материале, является клиническим исследованием, соответствует общепринятым этическим принципам. Соискателем собран и

проанализирован достаточный клинический материал, проведено анкетирование 208 пациенток, поступивших с диагнозом эндометриоза 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, схемами, приложениями. Проведенная проверка первичной документации подтверждает подлинность исходных данных. 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 аргументированны, 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. Проведен сравнительный анализ пациенток с эндометриозом с болью и без нее. Отмечены высокие уровни тревоги и депрессии, низкое качество жизни у пациенток с хронической тазовой болью при эндометриозе по сравнению с пациентками 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. 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. Названия фенотипов формировались в зависимости от преобладания симптома.

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).

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.

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:

1. Учитывалась ли выраженность болевого синдрома в момент забора крови для исследования концентрации катехоламинов? Период полураспада норадреналина составляет 1-2 минуты, поэтому его концентрация может быстро меняться.
2. Проводилась ли проверка распределений на нормальность в случае применения методов вариационного анализа?

**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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи о повышении эффективности лечения хронической тазовой боли при эндометриозе, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии.

Работа также содержит новые оптимальные и удобные алгоритмы диагностики хронической боли в зависимости от наличия или отсутствия нейропатии и новую классификацию боли при эндометриозе.

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. (в редакции), 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:

Директор федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Доктор медицинских наук, профессор,
(3.1.4. Акушерство и гинекология,)  Малышкина Анна Ивановна

Подпись д.м.н., проф. Малышкиной А.И. заверяю:
Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
к.м.н.  Матвеева Екатерина Александровна


Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20, телефон: 8 (493) 233-62-63, e-mail: ivniimid@inbox.ru

«20» августа 2025г.