

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Андреевой Елены Николаевны на диссертацию Орловой Светланы Анатольевны на тему «Роль биологических маркеров в диагностике эндометриоза и контроле его медикаментозной терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

В настоящее время генитальный эндометриоз представляет собой одну из наиболее актуальных и сложных проблем современной гинекологии. Совершенствуются медикаментозные препараты для терапии этого заболевания, позволяющие при разумном применении значительно уменьшить число рецидивов и облегчить его симптомы. Однако несмотря на появление новых препаратов и совершенствование хирургических технологий, число тяжелых форм эндометриоза и количество рецидивов практически не снижается. Таким образом, создание стандартизированного и единого подхода к лечению различных форм эндометриоза и профилактике его рецидивирования весьма актуально. Сегодня постановка диагноза заболевания связана с некоторыми трудностями, учитывая многообразие симптомов. Существует множество визуальных методик диагностики эндометриоза: УЗИ, КТ, МРТ и лапароскопический метод. Но в ряде случаев диагноз должен быть поставлен рано (например, у девочек), что необходимо для раннего начала эмпирической терапии. Отсутствуют методы неинвазивной диагностики эндометриозных поражений. В этой ситуации определение в крови биохимических маркеров эндометриоза имеет важное значение для ранней диагностики, а в дальнейшем по их динамическому изменению определение эффективности терапии. Кроме того, биохимические показатели могут помочь в дифференциальной диагностике эндометриоза с другими патологиями. Поэтому необходимость поиска дополнительных методов неинвазивной диагностики эндометриоза является неоспоримым и весьма актуальным.

Таким образом, диссертационная работа Орловой Светланы Анатольевны, направленная на улучшение неинвазивной диагностики и медикаментозной

терапии различных форм эндометриоза, является актуальной и значимой для системы здравоохранения.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Орловой Светланы Анатольевны, обусловлена современными методами исследования, объемом проводимого исследования, обеспечивающим статистически значимые положения, заключения и выводы. Проведен анализ значительного числа отечественных и зарубежных публикаций по проблематике исследования.

Ретроспективно проанализировано 150 историй болезни пациенток, оперированных в ГБУЗ МО МОНИИАГ. Обследовано 40 пациенток с различными формами эндометриоза. Показана эффективность терапии диеногестом и комбинированной терапии (агонистами ГнРГ с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев) при различных формах эндометриоза. Диссертантом определены и исследованы возможные маркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза и определена зависимость уровня маркеров от форм эндометриоза. Также проанализирована динамика исследуемых маркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза на фоне терапии диеногестом и комбинированной терапии.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации, сформулированные соискателем, вытекают из материала диссертации и отражают логику достижения цели диссертационной работы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертантом определены показания, длительность и эффективность различного рода эмпирической гормональной терапии при лечении эндометриоза. Показана возможность использования для терапии различных форм эндометриоза комбинированной гормональной терапии (последовательного

назначения агонистов ГнРГ и диеногеста), что позволяет длительно продолжать терапию эндометриоза.

Впервые в России разработаны показатели ряда неинвазивных биологических маркеров для диагностики эндометриоза (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, СА-125, гликоделин А и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1), показана возможность их применения не только для диагностики, но и для контроля эффективности терапии.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационной работы Орловой Светланы Анатольевны следует оценить как серьезный вклад в науку и практику.

В итоге проведенного диссертационного исследования определены показания и эффективность длительного назначения двух видов гормональной терапии для лечения различных форм эндометриоза: гестагена IV поколения и комбинированной терапии (применение агонистов ГнРГ с последующим назначением диеногеста). На основании проведенного исследования разработаны показатели неинвазивных биологических маркеров для диагностики эндометриоза (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, СА-125, гликоделин А и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1). Определена зависимость данных маркеров от форм эндометриоза. Показана возможность их применения для контроля эффективности терапии, что имеет важное значение при ведении пациенток с эндометриозом.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа имеет традиционное построение, включающее введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Текст работы занимает 129 машинописных страниц, содержит 31 таблицу и 21 рисунок.

В разделе «Введение» диссертант обосновывает актуальность, научную новизну и практическую значимость выполненной работы, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (литературный обзор) охвачен достаточно объемно. Диссертантом проработан вопрос не только методов лечения эндометриоза, но и история самого заболевания. Данный раздел подчёркивает проблематику исследования, выбор неинвазивных биомаркеров эндометриоза и выбор препаратов для гормональной терапии.

Глава 2 представляет материалы и методы исследования. В ходе выполнения диссертационной работы проводилось ретроспективное и проспективное исследование. Ретроспективно проведен анализ 150 историй болезни пациенток, оперированных впервые в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу наружного генитального эндометриоза различной степени распространения. В проспективное исследование были включены 60 пациенток. Основную группу составили 40 больных с эндометриозом. В контрольную группу включены 20 пациенток без признаков эндометриоза. Для оценки показателей биомаркеров эндометриоза, в зависимости от формы заболевания, все пациентки были разделены на 2 группы: пациентки с диффузной формой аденомиоза и пациентки с аденомиозом и эндометриоидными кистами. В зависимости от проводимого лечения, методом случайной выборки, группа пациенток разделена на 2 подгруппы: получавших диеногест в течение 12 месяцев (20 пациенток) и получавших агонисты ГнРГ с add-back терапией в течение 6 месяцев с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев (20 пациенток). Грамотно определены критерии включения и исключения для групп пациенток. Анализировались данные о возрасте, антропометрические характеристики, индекс массы тела, характер менструальной и репродуктивной функции обследуемых больных, а также оценка жалоб исследуемых пациенток с различными формами эндометриоза. Методы обследования современны и значимы.

Статистический анализ включал в себя комплекс методик математической статистики. Использовался критерий Стьюдента в различных вариантах, а также однофакторный дисперсионный анализ. Все количественные характеристики обработаны на персональном компьютере с использованием программ Statistica 13 и Microsoft Excel.

Глава 3 «РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ» посвящена ретроспективному анализу пациенток с эндометриозом. Автор подробно проводит ретроспективный анализ 150 историй болезни пациенток, оперированных впервые в 2013–2014гг в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу различной степени распространения наружного генитального эндометриоза. В полной мере изучен объем оперативного вмешательства, доминирующие виды и длительность назначаемой гормональной терапии, а также частота рецидивов после оперативного лечения. Диссертант докладывает о неимении достоверных различий в количестве рецидивов при отсутствии терапии или традиционном назначении ее на 6 месяцев.

В главе 4 проводится изучение маркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза. Для проведения исследования выбрана панель биомаркеров, включающая: СЭФР-А, аннексин V, СА-125, гликоделин А, молекулы межклеточной адгезии – 1 (по данным А. Vodolazkaia, 2012г). При сравнении уровней исследуемых маркеров у больных эндометриозом с группой контроля установлено, что содержание всех 5 изучаемых неинвазивных маркеров в крови у пациенток со всеми формами эндометриоза достоверно выше, чем в контрольной группе. Далее изучена возможную взаимосвязь значений неинвазивных маркеров с формой эндометриоза. Автор выявляет, что значения гликоделина А и СА-125 имеют особую диагностическую ценность при наличии эндометриоидных кист.

Глава 5 посвящена изучению динамики биомаркеров эндометриоза на фоне гормональной терапии. Исследование предполагало терапию эндометриоза только диеногестом в течение 12 месяцев и агонистами ГнРГ 6 месяцев с add-back терапией с последующим продолжением терапии диеногестом до года. При всех видах эмпирической терапии в течение года частота прогрессирования эндометриоза не превысила 5%, что является вполне успешным результатом. Выявлено, что уровни всех биохимических маркеров достоверно снизились после гормонального лечения, в сравнении с исходными данными, за исключением уровня sICAM -1. Подробно проведен анализ изменения интенсив-

ности болевого синдрома по ВАШ у пациенток с эндометриозом до лечения и на фоне гормональной терапии. Проанализирована динамика изменения объема матки и эндометриоидных кист на фоне терапии. Учитывая, что современный взгляд на консервативную терапию эндометриоза основан на теории терапевтического окна Barbieri, автором проводится анализ уровня эстрогенов до лечения и через 6 месяцев на фоне терапии. «Изюминкой» исследования является определение уровня АМГ у пациенток с эндометриозом до лечения и через 6 месяцев на фоне гормонотерапии. У пациенток, получавших лечение аГнРГ, через 6 месяцев терапии отмечается тенденция к повышению уровня АМГ. После проведенной гормональной терапии в течение года диссертантом получен довольно хороший процент наступления беременности – 75%.

В главе 6 приведено детальное обсуждение полученных результатов и их сопоставление с публикациями акушеров-гинекологов, проводивших похожие исследования.

Диссертация содержит 6 выводов, которые соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике акушер-гинекологов.

Указатель литературы включает 143 источника, где 30 представлены на русском и 113 – на английском языках.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и содержит основные положения и выводы.

Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Материал, представленный автором в автореферате и в 6 научных работах, которые входят в перечень ВАК Минобрнауки РФ, в полном объеме отражает основные научные положения диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Орловой Светланы Анатольевны на тему «Роль биологических маркеров в диагностике эндометриоза и контроле его медикаментозной терапии» является завершённой научно-квалификационной работой,

имеющей обоснованные выводы и значимые практические рекомендации. В работе на современном уровне положено начало поиску решения актуальной задачи гинекологии – улучшение неинвазивной диагностики эндометриоза, контролю эффективности различной медикаментозной терапии эндометриоза, а также индивидуальный подход к лечению пациенток с различными формами эндометриоза, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заместитель директора – директор института
репродуктивной медицины,
заведующая отделением эндокринной
гинекологии Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(специальности «Эндокринология»
и гинекология)

Андреева Елена Николаевна

Подпись до
профессора
Ученый сек
медицинск
эндокринол
доктор мед



еранова Лариса Константиновна

117036, г. М
ул. Дмитри
Телефон: 8(499)126-75-44
e-mail: gynec@endocrincenter.ru

20.03.19