

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН Козаченко Андрея Владимировича 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

Десятки лет эндометриоз является одной из самых сложных и до конца не решенных проблем современной гинекологии. Это связано с обширным распространением заболевания, разнообразием форм, клинических проявлений и синдромов. Хорошо известно, что симптомы эндометриоза крайне отрицательно влияют на качество жизни пациенток, их психологическое и репродуктивное здоровье, социальную значимость. В настоящее время проводится множество исследований в области гистологии, иммунологии, иммуногистохимии, генетики эндометриоза, однако, перед клиницистами до сих пор остро стоит вопрос ранней диагностики эндометриоза, адекватного лечения и качественной длительной профилактики. Безусловно, на данный момент не существует универсального и стандартизированного подхода к лечению пациенток с эндометриозом, который был бы оптимальным для всех женщин. Помимо совершенствования оперативных методик, разрабатываются и уникальные медикаментозные препараты для лечения эндометриоза, которые препятствуют прогрессированию заболевания, позволяют значительно уменьшить число рецидивов эндометриоза и облегчить его симптомы. Таким образом, оптимизация подхода к лечению различных форм эндометриоза, профилактика его рецидивирования и прогрессирования, а также сохранение репродуктивного здоровья пациенток с эндометриозом является весьма актуальным. В настоящее время проводятся постоянные научные исследования в сфере диагностики эндометриоидных поражений, однако, постановка диагноза эндометриоза все еще весьма затруднительна в связи с многообразием симптомов заболевания и отсутствия высокоспецифичных маркеров. На сегодняшний день имеется только один способ достоверной диагностики эндометриоза – хирургическое вмешательство. Отсутствие неинвазивных, безоперационных методов совре-

менной диагностики эндометриоза препятствует ранней постановке диагноза, особенно у подростков, и выбору адекватного лечения. Таким образом, поиск маркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза является весьма актуальным.

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. Диссертантом проведено ретро- и проспективное клиническое исследование. Ретроспективно проведен анализ 150 историй болезни пациенток, оперированных в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу различной степени распространения наружного генитального эндометриоза. В проспективное исследование включено и обследовано 40 пациенток с различными формами эндометриоза. Проведены современные и инструментальные методы обследования. Определена эффективность различных видов терапии эндометриоза – диеногеста и комбинированной терапии (агонистами ГнРГ с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев). Особое внимание уделено иммунологическим методам исследования: проводился забор венозной крови с целью определения уровня маркеров эндометриоза (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, СА-125, гликоделин А и растворимые молекулы межклеточной адгезии-1). Также определена зависимость уровня неинвазивных маркеров от форм эндометриоза. Особый интерес в данной работе представляет динамический анализ исследуемых маркеров 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

Автором определены показания, длительность и эффективность двух видов эмпирической гормональной терапии при лечении эндометриоза. Для осуществления возможности продолжения длительной терапии эндометриоза показано использование комбинированной гормональной терапии (последовательного назначения агонистов ГнРГ и диеногеста).

Диссертантом разработаны и проанализированы показатели неинвазивных биологических маркеров для диагностики эндометриоза и 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 весомый вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

В итоге проведенного диссертационного исследования определены показания и эффективность назначения эмпирической гормональной терапии: диеногеста и комбинированной терапии (применение агонистов ГнРГ с последующим назначением диеногеста). Уделено особое внимание длительности назначаемой гормональной терапии. Проанализирована частота прогрессирования эндометриоза на фоне двух видов гормонального лечения. На основании проведенного исследования разработаны показатели неинвазивных биологических маркеров для диагностики эндометриоза и определена зависимость

маркеров от форм эндометриоза, показана возможность их применения для контроля эффективности терапии.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 129 машинописных страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, клинической характеристики обследованных больных, результатов собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 31 таблицей.

Подробный анализ литературы позволил автору сформулировать цель и задачи исследования. Цель работы – улучшить неинвазивную диагностику и медикаментозную терапию различных форм эндометриоза.

Шесть задач соответствуют выбранной цели исследования.

Обзор литературы охвачен достаточно объемно. Автор показывает умение анализировать материал. Данный раздел подчёркивает проблематику генитального эндометриоза, выбор неинвазивных биомаркеров эндометриоза и выбор препаратов для оценки эффективности гормональной терапии.

Глава 2 посвящена материалам и методам 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 проспективном исследовании проанализировано 60 пациенток. В основную группу вошли 40 больных с эндометриозом. В контрольную группу включены 20 пациенток без признаков эндометриоза. Подробно описаны критерии включения и исключения. Основная группа пациенток, в зависимости от формы эндометриоза, разделены на 2 группы: пациентки с диффузной формой аденомиоза и пациентки с аденомиозом и эндометриоидными кистами. В зависимости от лечения основная группа пациенток разделена на 2 подгруппы: получавшие диеногест в течение 12 месяцев и пациентки, получавшие агонисты ГнРГ с add-back терапией в течение 6 месяцев с последующим назначением диеногеста до 12 ме-

саяцев. В данной главе проводится анализ всех демографических показателей, характер менструальной и репродуктивной функции обследуемых больных, а также оценка жалоб исследуемых пациенток, основных симптомов эндометриоза. Подробно проведен анализ клинической картины. Методы обследования современны и значимы.

Статистический анализ включал в себя комплекс методик математической статистики. Использовались методы описательной 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.

Диссертантом подробно проводится ретроспективный анализ 150 историй болезни пациенток, оперированных впервые в 2013–2014 гг. в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу различной степени распространения наружного генитального эндометриоза. Достаточно полно изучен объем оперативного лечения эндометриоза, доминирующие виды и длительность назначаемой гормональной терапии, а также частота рецидивов после оперативного вмешательства. Неожиданными были выявленные данные о неимении достоверных различий в количестве рецидивов при отсутствии терапии или традиционном назначении ее на 6 месяцев.

Глава 4 посвящена иммунологическим исследованиям. Проводится анализ маркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза. В данной главе представлены результаты обширных научных исследований, направленных на изучение этиопатогенеза эндометриоза, возможностей диагностических методик, а также поиск предполагаемых неинвазивных маркеров для диагностики эндометриоза. После глубокого анализа литературных данных для проведения исследования выбрана панель биомаркеров, включающая: СЭФР-А, аннексин V, СА-125, гликоделин А, молекулы межклеточной адгезии – 1 (по данным А. Vodolazkaia, 2012г). Автор анализирует уровни неинвазивных биомаркеров у

пациенток с эндометриозом и пациенток контрольной группы. Показано, что содержание всех 5 изучаемых неинвазивных маркеров в крови у пациенток с эндометриозом выше, чем у пациенток контрольной группы. Проводится анализ возможной взаимосвязи значений неинвазивных маркеров с формой эндометриоза. Диссертантом доказано, что значения гликоделина А и СА-125 выше у пациенток с эндометриоидными кистами по сравнению с пациентками с аденомиозом.

В главе 5 проведен анализ динамики биомаркеров эндометриоза на фоне двух видов гормональной терапии: диеногеста 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. Контроль уровня неинвазивных биомаркеров эндометриоза проводился через 6 месяцев терапии. Диссертантом диагностировано, что уровни всех биомаркеров достоверно снизились после гормонального лечения, в сравнении с исходными данными, за исключением уровня sICAM-1. Помимо исследования неинвазивных маркеров, диссертантом проведен анализ изменения интенсивности 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 и установлено значимое снижение объема матки и уменьшение объема эндометриоидных кист яичников на фоне гормонального лечения. Залог благополучного лечения пациенток с эндометриозом – создание эстрогенного дефицита, при котором не стимулируется рост очагов эндометриоза. Автором проводится анализ уровня эстрогенов до лечения и через 6 месяцев на фоне терапии. Важным исследованием является определение уровня АМГ у больных до лечения и через 6 месяцев на фоне приема гормональных препаратов. Автор диссертационной работы доказывает, что у женщин, получавших лечение агонистами ГнРГ, через 6 месяцев гормональной терапии отмечается тенденция к повышению уровня АМГ. После проведенной гормональной терапии в течение

года диссертантом получен довольно высокий 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 логично заканчивают анализ клинического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Работа заканчивается практическими рекомендациями, которые сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике.

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 завершенной 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 сте-

пеней», 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:
ведущий научный сотрудник
гинекологического отделения
отдела оперативной гинекологии
и общей хирургии
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор РАН
(специальность:
14.01.01 – Акушерство
и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. РАН
Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В.И. Кул
кандидат медицинских наук
доцент

117997, г. Москва,
ул. Академика Опарина, д.
Телефон: 8(495) 438-18-00;
E-mail: secretariat@oparina4.ru

20.03.19г.