

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Оразова Мекана Рахимбердыевича на диссертационную работу Глебова Тимура Алексеевича на тему «Эндометриоз передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Эндометриоз с болевым синдромом и без него - "болезнь загадок и предположений" - так называли в XX веке эндометриоз и, судя по несомненным научным достижениям очередной декады XXI века, эта проблема остаётся далекой от окончательного решения (Радзинский В.Е., Оразов М.Р., 2022). Принципы Evidence based medicine (EBM, доказательной медицины) позволили отказаться от многих заключений, как о патогенезе, так и лечении эндометриоза, сосредоточившись на доказанных механизмах возникновения не только эндометриозных гетеротопий, но и вариантах их развития, особенно доставляющих максимальные страдания пациенткам с выраженным болевым синдромом или без него (Vargas M. L., 2023).

Установить различия этих страданий не представляется возможным, ибо никто не может оценить глубину и тяжесть испытываемых женщиной физических и ментальных страданий (Оразов М.Р., Радзинский В.Е., 2020; Rzewuska A. M. et al., 2023 ).

Между тем, в структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз, к сожалению, до сих пор замыкает печальную тройку «лидеров», уступая место ВЗОМТ и миоме матки (Quintana-Rapatalo R.J. et al., 2023). При этом распространённость заболевания драматически растёт. Ещё совсем недавно в мире насчитывали 176 млн пациенток с эндометриозом, а сегодня, по данным ВОЗ, число «жертв» этой болезни превышает четверть миллиарда (Ye H. et al., 2023). Однако мировое медицинское сообщество полагает, что даже эта цифра занижена: несмотря на улучшение диагностических возможностей, трудности выявления эндометриоза всё ещё сохраняются. А вместе с ними — все риски, связанные

с запоздавшей верификацией и несвоевременным началом терапии (Оразов М.Р., Радзинский В.Е., 2022).

Важно отметить, что эндометриоз – это воспалительное и гормонозависимое заболевание, которое проявляется появлением гетеротопического эндометрия за пределами полости матки (Adameczyk M., et al., 2022). Традиционно по локализации выделяют генитальную и экстрагенитальную формы эндометриоза.

Вместе с тем, диссертационная работа Глебова Тимура Алексеевича посвящена самой загадочной форме болезни – эндометриоза, которая сопровождается появлением гетеротопического эндометрия за пределами полости малого таза. Ради правды следует подчеркнуть, что эндометриоз, до сих пор остается феноменом, который, как «Мона Лиза», обладает способностью скрывать свое истинное лицо, и нет ничего удивительного в том, что исследователи этого заболевания продолжают высказывать по поводу него различные точки зрения (Ren Y. et al., 2022; Оразов М.Р., Радзинский В.Е., 2019; Rzewuska A. M. et al., 2023).

Безусловно, данная форма подразумевает появление фрагментов эндометрия любой локализации, однако наиболее актуальными анатомическими мишенями расположения ввиду своей «доли» в общей структуре эндометриоза являются передняя брюшная стенка (в том числе эндометриоз послеоперационных рубцов и пупка), паховый канал и промежность (Quintana-Rapatalo, Roland J., et al., 2023). Следует отметить, что данные о распространенности экстратазового эндометриоза крайне неоднородны, по данным разных авторов выявляется у 0,04-5,5% пациенток, страдающих наружным генитальным эндометриозом (Hirata T., Koga K., 2020). Остальные же формы, включая эндометриоз молочной железы, торакальной и церебральной локализации и другие, встречаются казуистически редко (Yarahmadi G. et al., 2022).

Эндометриоз — гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, которое развивается на фоне нарушения иммунного гомеостаза,

однако его патогенез остается не до конца изученным (Sachdeva G., Divyashree P. S., 2022).

Сегодня, число предложенных теорий возникновения эндометриоза способно потрясти и самого «избалованного взыскателя». Вместе с тем, одной из самых логичных и одновременно «простых» является теория ретроградной менструации (Sampson, 1940; Halme, J. 1984; Anastasiu, C.V., 2020). Безусловно, механизм рефлюкса эндометриальных фрагментов через маточные трубы с высокой долей вероятности объясняет появление эндометриоидных очагов перитонеальной локализации, но, к сожалению, это не может, касаться патогенеза экстраутеринного эндометриоза? Именно поэтому теория Сэмпсона в данном конкретном вопросе является несостоятельной. Исходя из всего вышесказанного, необходимо отметить, что «начальные» или «триггерные» паттерны патогенеза экстраутеринного эндометриоза достоверно отличаются от таковых у «классических» перитонеальных фенотипов заболевания (Yovich J. L. et al., 2020). Предполагаемым механизмом является метастатический перенос эндометриальных фрагментов в ходе различных хирургических вмешательств, способный объяснить и появление крайне отдаленных форм эндометриоза экстраутеринной локализации (Dridi D. et al., 2022).

Справедливости ради нужно отметить, что в отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют сведения по вопросам профилактики, лечения и реабилитации пациенток с эндометриозом передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения.

Принимая во внимание тот факт, что с увеличением частоты кесарева сечения и оперативных пособий при самопроизвольных родах частота эндометриоза вышеуказанной локализации драматически растет и имеет немаловажное значение в рутинной практике клинициста.

Акцентируя внимание на высокой частоте оперативного родоразрешения, к сожалению, не уделяется должного внимания вопросам,

касающихся отсроченных осложнений в виде экстрагенитального эндометриоза. Кесарево сечение и оперативные пособия в родах «per vias naturales» могут «спровоцировать» эндометриоз передней брюшной стенки, промежности и влагалища. Принимая во внимание тот факт, что сегодня всё большее количество родов заканчивается оперативным родоразрешением, а самопроизвольные роды – акушерскими оперативными пособиями или травмами мягких родовых путей – проблема эндометриоза приобретает особую медико-социальную значимость среди женщин фертильного возраста в долгосрочной перспективе. Вместе с тем стойкий болевой синдром, снижающий качество жизни, часто приводит к реализации ментального дистресса. Вопрос верификации эндометриоза передней брюшной стенки, промежности и влагалища, также претерпевает ряд контраверсий и имеет множество «диагностических преград». Важно, что в любом конкретном клиническом кейсе основой верификации экстрагенового эндометриоза является тщательный анализ клинико-anamnestических данных и различных объективизирующих (визуализирующих!) методов исследования.

Однако на карте полученной информации еще слишком много «белых пятен», а имеющиеся сведения о патогенезе и клинических детерминантах болезни слишком разноречивы, чтобы можно было четко стратифицировать пациенток и стандартизировать их ведение с перспективой успеха терапии. Еще одним аспектом персонификации тактики ведения больных, страдающих эндометриозом передней брюшной стенки, промежности и влагалища, является оценка клинической значимости визуализационных методов исследования не только с целью ранней диагностики, но и определения тактики ведения, что сегодня, в эру предиктивной медицины, становится востребованной реальностью.

Поэтому разработка мер профилактики, алгоритмов обследования и лечения пациенток с эндометриозом передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения представляет собой одну из наиболее актуальных научно-практических задач.

Вместе с тем нет и тени сомнений в том, что тактика ведения женщин с проявлениями эндометриоза передней брюшной стенки, промежности и влагалища, должна быть максимально персонифицирована. Поэтому исследование Глебова Тимура Алексеевича, имеющее целью снижение рисков возникновения эндометриоза передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения путем изучения возможных механизмов развития и разработки программы профилактики, представляет как прикладной, так и фундаментальный интерес и, безусловно, является актуальным и своевременным.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Объем исследования и методы, используемые автором для стратификации и формирования групп, представляются достаточными и адекватными для получения достоверных результатов.

Были обследованы 100 пациенток с эндометриозом передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения, оперированные в гинекологическом отделении ГБУЗ МО МОНИАГ.

При клиническом наблюдении и комплексном обследовании анализировались анамнестические и катamnестические данные, проводилось изучение акушерско-гинекологических заболеваний. Помимо стандартных методов исследования проведено расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Проведена оценка результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Все использованные методы в исследовании научно обоснованы.

Разработана технология хирургического лечения пациенток с эндометриозом передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения, а также алгоритм предоперационного обследования и послеоперационной реабилитации.

Выводы соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации четко сформулированы и логично вытекают из материала диссертации.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной системы Windows, пакета программ Microsoft Word и Excel, методами непараметрической статистики при помощи оригинальных программ, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

### **Научная новизна исследования**

Автором разработана научная идея, существенно обогащающая концепцию ведения пациенток эндометриозом передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения. Несомненной научной новизной является то, что впервые выделены группы риска развития эндометриоза передней брюшной стенки, влагалища и промежности после родоразрешения. В ходе исследования определены возможные варианты развития болезни. На основании полученных результатов исследования впервые разработан комплекс профилактических мер во время родоразрешения, направленных на предикцию эндометриоза передней брюшной стенки, промежности и влагалища. В настоящем исследовании оптимизирована хирургическая технология оперативного лечения в зависимости от анатомической локализации эндометриодных инфильтратов. Вместе с тем определена целесообразность и эффективность гормональной терапии в послеоперационном периоде для профилактики рецидивов эндометриоза передней брюшной стенки, промежности и влагалища. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных диагностических методов, включая морфологические, иммуногистохимические, цитологические и генетические исследования. Получены приоритетные данные о дефектной экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза в эндометриодных имплантах.

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

В диссертационной работе значительно расширены и углублены существующие представления о патогенезе эндометриоза нетипичной локализации. Представляют особый научный интерес полученные автором данные о предикторах эндометриоза передней брюшной стенки, промежности и влагалища, что, на мой взгляд, обогащает принятую в настоящее время концепцию патогенеза и открывает интересные научные перспективы для предикции болезни. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет большое значение для решения актуальных практических задач в гинекологии. Практическому здравоохранению предложен научно обоснованный алгоритм менеджмента пациенток, страдающих эндометриозом передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения. Представлена научно обоснованная профилактика заболевания во время оперативного родоразрешения и самопроизвольных родов. Результатами исследования научно обоснована необходимость дифференцированного выбора тактики ведения пациенток изучаемой когорты. В настоящем исследовании представлена оригинальная, научно обоснованная технология хирургического лечения болезни и целесообразность использования гормональной терапии на до и послеоперационном менеджменте.

Разработаны конкретные практические рекомендации, свидетельствующие о прикладном значении полученных автором результатов исследования. Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность гинекологического отделения ГБУЗ МО МОНИАГ, а также в учреждениях здравоохранения Московской области.

### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертация изложена в монографическом стиле. Работа изложена на 116 страницах компьютерного текста, включает в себя введение, обзор

литературы, материалы и методы исследования, клиническую характеристику обследованных больных, сравнительный анализ результатов исследования пациенток в ретропроспективной группе, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы из 154 источника, из них отечественных 20 и зарубежных 134. Текст иллюстрирован 18 таблицами и 34 рисунком, что украшает научный материал и логично дополняет работу. Основная цель исследования - снизить риск возникновения экстрагенитальных очагов эндометриоза после родоразрешения женщин путем изучения возможных механизмов их развития и разработки программы профилактики. Пять задач соответствуют выбранной цели. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, личный вклад автора. Бросается в глаза некорректные названия заголовков при оформлении некоторых таблиц. Буквально «телеграфным слогом» (практически двумя предложениями!), очень кратко представлена информация в разделе теоретической значимости диссертационной работы, в то время как актуальность и значимость указанной работы довольно высока.

В главе 1 «Обзор литературы», анализируя российскую и зарубежную литературу, автор отмечает, что в настоящее время большая роль отводится увеличению частоты эндометриоза нетипичной локализации. Автор представляет информацию о вышесказанных заболеваниях и отмечает малоизученность особых форм, таких как - эндометриоз передней брюшной стенки, промежности и влагалища у пациенток после родоразрешения. Актуальность и практическая значимость проблемы заключается в том, что на фоне расширения показаний к оперативному родоразрешению и увеличению частоты акушерских хирургических манипуляций пациенток с



указанными формами эндометриоза становятся всё больше и больше. Как и полагается, обзор литературы написан в контраверсионном стиле.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, подробно описан принцип распределения пациенток по группам. Автор описывает клиничко-лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Представлены методы хирургического лечения, используемые автором в исследовании. Используемые методы современны и высокоинформативны. Сбор необходимых материалов проводился по единой схеме. Объем исследования позволяет получить достоверные результаты. Следует подчеркнуть, что аргументировано сформулированы критерии включения и исключения. Замечаниями к этой главе следует считать отсутствие описания методологии морфологического, иммуногистохимического и генетических исследований.

В главе 3 «Клиническая характеристика обследованных групп» автор приводит характеристику исследуемых групп, включающие такие параметры, как возраст, наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, жалобы на момент обращения в стационар, характеристику репродуктивной функции обследованных женщин, перенесенные гинекологические заболевания. Проведен анализ репродуктивного и акушерского анамнеза обследованных женщин.

Замечаниями к этой главе можно считать нехватку данных о статистических различиях между исследованными группами (везде проценты!).

В главе 4 «Анализ результатов лабораторных и инструментальных обследований пациенток в ретропроспективном исследовании» приводятся результаты лабораторных исследований, генетического обследования. Автором произведен сравнительный гистологический и иммуногистохимический анализ эндометриоидных инфильтратов передней брюшной стенки, промежности и влагалища с эндометриоидными инфильтратами ретроцервикальной зоны и эндометриоидными кистами

яичников.

Замечаниями к этой главе, несмотря на проведенные современные, высокоинформативные методы исследования, является отсутствие выводов об углублении знаний о патогенезе эндометриоза изученных локализаций.

Произведен сравнительный анализ УЗИ и МРТ исследований при различных формах и распространении эндометриоза изученных локализаций. Сформулированы показания для МРТ диагностики у пациенток, страдающих эндометриозом передней брюшной стенки, промежности и влагалища.

В 5 главе «Оперативное лечение» представлены оптимальные объемы хирургического лечения. На основании анализа возникновения рецидивов были сформулированы данные о результатах гормональной терапии после операции. Подробно описаны клинические наблюдения и результаты лечения пациенток с данной формой эндометриоза. С точки зрения анализируемой проблемы – это основная глава в диссертационном исследовании. Полученные и описанные автором результаты носят объективный характер новизны.

В главе 6 «Обсуждение результатов исследования» проводится подробное обсуждение, обобщение и анализ полученных данных позволившие автору четко сформулировать выводы и практические рекомендации, вытекающие из результатов проведенного исследования, вполне научно обоснованы. Практические рекомендации сформулированы конкретно и, безусловно, будут полезны в рутинной клинической практике. Ознакомление с этой главой создает впечатление об авторе как о сформировавшемся ученом-исследователе и грамотном клиницисте, способном к решению актуальных научных задач.

Диссертационная работа имеет внутреннее единство, отражает большой личный вклад соискателя. Рукопись завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследования, научно

обоснованы и содержат признаки новизны. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, полученные результаты отражены в 8 публикациях, 3 из которых - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также международную базу данных SCOPUS, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве научной дискуссии хочется задать соискателю три вопроса:

1. Каким статистическим методом вы определяли факторы риска развития эндометриоидных инфильтратов передней брюшной стенки, влагалища и промежности у пациенток после родоразрешения, принимая во внимание, что в эру доказательной медицины необходимо использовать математические способы прогнозирования?
2. Какие оптимальные сроки гормональной терапии должны использоваться для снижения частоты рецидивов эндометриоза после хирургического лечения? Принимая во внимание доказанный факт, что эндометриоз неизлечимое заболевание, и «борьба с ножом» за каждой эндометриоидной гетеротопией должна быть пересмотрена в пользу гормоносупрессивных методов.
3. На чем основаны практические рекомендации по предоперационному использованию визуализационных методов диагностики эндометриоидных инфильтратов? Какова диагностическая чувствительность и специфичность УЗИ и МРТ в верификации эндометриоидных инфильтратов изученных локализаций?

### **Заключение**

Диссертация Глебова Тимура Алексеевича на тему «Эндометриоз передней брюшной стенки, промежности и влагалища после родоразрешения» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи гинекологии — улучшение результатов лечения женщин с эндометриозом передней брюшной стенки,

промежности и влагалища после родоразрешения путем оптимизации предоперационного обследования, хирургической технологии и послеоперационной реабилитации, а также профилактики данного заболевания в процессе родоразрешения, что имеет существенное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 28.08.2017 г. № 1024; 26.05.2020 г. №751 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии медицинского  
института Федерального государственного автономного