

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России Кулешова Виталия Михайловича на диссертационную работу Арешян Кнарик Арутюновны на тему: «Эндометриоидные кисты яичников: клинические особенности и патогенетические аспекты формирования», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология

### **Актуальность темы выполненной работы.**

Эндометриоз считают одним из самых распространенных и в то же время загадочных гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста, для которого характерно длительное и прогрессирующее течение, тяжесть клинических проявлений, снижение трудоспособности, качества жизни и фертильности, что определяет медико-социальное значение этой распространенной патологии. Согласно статистическим данным эндометриозом страдают до 30% женщин репродуктивного возраста, а при бесплодии его частота возрастает до 50-70%. На сегодняшний день так и не найдены ответы на вопросы каков патогенетический механизм развития заболевания, какой метод лечения является наиболее эффективным, как можно выявлять процесс на ранней стадии, а также существуют ли меры профилактики рецидива наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Золотым стандартом диагностики НГЭ является лапароскопия с прицельной биопсией подозрительных очагов. В настоящее время единственным методом доклинической не инвазивной диагностики рецидивов НГЭ является определение в крови уровня маркера СА-125, специфичность повышения которого составляет не более 70%, что ограничивает применение данного теста в клинической практике. Прочие не инвазивные методы диагностики (УЗИ, МРТ) обладают низкой диагностической значимостью в выявлении рецидивов этого заболевания, учитывая малые размеры эндометриодных гетеротопий на ранних этапах их развития.

Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска прогностических маркеров рецидива эндометриодных кист после оперативного вмешательства при отсутствии или отмене гормональной терапии. Эти вопросы имеют первостепенное значение для практического здравоохранения.

В представленной диссертационной работе К.А. Арешян решен ряд актуальных задач: показана сравнительная клинико-anamnestическая характеристика пациенток с первичными и рецидивирующими эндометриодными кистами яичников, изучены морфометрические характеристики эктопического и эутопического эндометрия пациенток с эндометриодными кистами яичников и нормального эндометрия женщин без эндометриоза, установлены уровни экспрессии металлопротеиназ (MMP) 1 и 9, фактора роста тромбоцитов  $\beta$  (PGFR $\beta$  platelet derived growth factor beta), CD45, (общего антигена лейкоцитов), CD15 (SSEA, маркера дифференцированных плюриопотентных стволовых клеток

человека) в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриоидными кистами яичников и нормальном эндометрии женщин, не страдающих эндометриозом, проведено проспективное исследование женщин, подвергнутых оперативному лечению по поводу эндометриоидных кист яичников.

Все вышеизложенное обосновывает цель исследования, состоящую в усовершенствовании методов диагностики и профилактики наружного генитального эндометриоза на основании изучения патогенеза рецидивов эндометриодных кист яичников.

### **Обоснованность и достоверность результатов.**

Проведенное исследование построено на достаточном количестве наблюдений, репрезентативной выборке больных и подкреплены современным методическим уровнем.

С целью решения поставленных задач с учетом критериев включения и исключения обследовано 94 женщины. Пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили 70 женщин с диагнозом «эндометриоидные кисты яичников». Во вторую группу (II группа) вошли 24 пациентки с бесплодием неясного (неуточненного) генеза без эндометриоза (группа сравнения).

В диссертационной работе использовались современные методы исследования: комплексное эндоскопическое исследования с диагностикой генитального эндометриоза, определение его формы и степени тяжести, выполнение морфологического (гистологическое и иммуногистохимическое) и морфометрического исследований стенок эндометриоидных кист яичников, углубленный и детальный анализ клинико-anamнестических показателей. При статистической обработке данных применялись современные методы статистического

анализа, адекватные поставленным задачам. Межгрупповые различия сравнивали, используя непараметрический критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок и медианный критерий, используя критерий Спирмена, выполняли непараметрический корреляционный анализ. Для решения задачи отнесения каких-либо данных к одному из заранее известных классов применялся метод «Дерева решений». Обработка исходных признаков была осуществлена с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5 и EXCEL 2010, SPSS 24.001, MedCalc 15.8, Deductor Studio Academic 5.3.088.

### **Научная новизна исследования.**

Научным базисом диссертационного исследования впервые стало определение морфометрических особенностей эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с первичными и рецидивирующими эндометриоидными кистами яичников.

В исследовании впервые было определено, после оперативного вмешательства рецидив ЭКЯ наступает независимо от характера использованной терапии в 24,28% случаев при двухлетнем периоде наблюдения, в связи с чем пациентки нуждаются в назначении длительной противорецидивной терапии в послеоперационном периоде.

В исследовании впервые было проведено сравнение уровней экспрессии металлопротеиназ MMP1 и MMP9 в эктопическом и эутопическом эндометрии при ЭКЯ и нормальном эндометрии пациенток без эндометриоза. Впервые одновременно иммуногистохимически определена экспрессия PDGFR $\beta$ , фактора роста тромбоцитов  $\beta$  (platelet derived growth factor beta), CD45,

(общего антигена лейкоцитов), SSEA (CD15, маркера дифференцированных плюрипотентных стволовых клеток человека) в эктопическом и эутопическом эндометрии женщин с ЭКЯ и женщин без эндометриоза.

Данные маркеры могут быть использованы для составления персонализированного подхода к ведению пациенток в послеоперационном периоде и назначению гормонального лечения.

### **Значимость для практической деятельности полученных результатов.**

Выявленные различия морфологии эутопического и эктопического эндометрия позволяют внести уточнение в трансплантационную теорию формирования эндометриоидных кист яичников, определить диагностические маркеры рецидива и персонализировать реабилитацию. Автором предложен дифференцированный индивидуализированный подход по ведению пациенток с эндометриоидными кистами яичников в послеоперационном периоде согласно полученным результатам иммуногистохимического исследования стенок эндометриоидных кист яичников. Детально описан реализованный в исследовании принцип персонализированного подхода по применению гормональной коррекции в послеоперационном периоде. Существует весьма ограниченное количество проспективных наблюдений за пациентками на фоне терапии в послеоперационном периоде. Кроме того, в отечественных и зарубежных публикациях различны рекомендации по назначению add-back терапии при использовании антагонистов гонадотропин-рилизинг гормонов. Поэтому автором проведено катамнестическое наблюдение в течение 3-5 лет за

пациентками с эндометриоидными кистами яичников, уточнено оптимальное время назначения реабилитационной и add-back терапии. Выделение группы пациенток, не получивших реабилитационную коррекцию, позволило определить время наступления рецидива.

### **Структура и содержание работы.**

Материал диссертации представлен на Работа изложена на 107 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, клинической характеристики обследованных женщин, результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Библиографический указатель содержит 189 источников литературы, из которых 66 отечественных и 123 иностранных. Задачи исследования сформулированы четко и определяют цель работы. В обзоре литература представлены современные данные о патогенезе и механизмах рецидивирования эндометриоидных кист яичников, проведен анализ современных отечественных и зарубежных источников, посвященных поиску маркеров рецидива эндометриоидных кист яичников.

Вторая глава включает клиническую характеристику обследованных женщин. Подробно описаны результаты предоперационного клинико-anamnestического, инструментального обследований, гистероскопии и лечебно-диагностической лапароскопии. Материал иллюстрирован таблицами и рисунками.

В третьей главе представлена морфометрическая характеристика эутопического и эутопического при эндометриоидных

кистах яичников, а также эутопического эндометрия без эндометриоза. Проведен подробный сравнительный анализ исследуемых морфометрических показателей.

В четвертой главе выполнена сравнительная оценка экспрессии металлопротеиназ, CD15 и 45, PDGFR $\beta$  в эктопическом и эутопическом эпителии у женщин с эндометриоидными кистами яичников и без эндометриоза

В пятой главе проведено обсуждение полученных результатов, представленные данные сопоставлены с литературными.

Выводы и практические рекомендации актуальны и обоснованы. Список литературы и оформление соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации ВАК. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены, и доложены на научных конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 25 печатных работы, из них 12 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

#### **Апробация и внедрение результатов работы в практику.**

Результаты диссертационной работы представлены, обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета ФГБУ "РНИИАП" Минздрава России. Материалы научного исследования в полном объеме были представлены на многочисленных международных и Всероссийских научно-практических мероприятиях: конгрессах, съездах и конференциях.

#### **Личный вклад соискателя в исследование.**

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, охватывающей актуальные вопросы современной концепции факторов риска рецидива эндометриоидных кист яичников. Обзор

литературы и фактический материал изложены информативно. При непосредственном участии автора разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту, определены объем и методы исследований. Для выполнения поставленных в работе задач было проанализировано 84 протокола оперативного лечения пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Автор непосредственно участвовал в операциях и производил забор материала. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертационного исследования.**

Основные положения и практические рекомендации диссертационной работы Арешян К.А. внедрены в практическую деятельность гинекологического отделения МБУЗ «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону их можно рекомендовать в клиническую практику гинекологических отделений, занимающихся оперативным лечением больных с наружным генитальным эндометриозом.

В ходе изучения диссертационного исследования Арешян К.А. хотелось бы отметить ряд замечаний:

1. На мой взгляд, положения, выносимые на защиту, перегружены информацией и являются по сути «мини-авторефератом», хотя должны отражать наиболее значимые оригинальные данные, полученные автором в исследовании и представленные в докладе.



2. В вопросе, посвященном проспективному наблюдению за результатами оперативного лечения ЭКЯ, в зависимости от применяемого препарата и исхода наблюдения (беременность, рецидив) имеется разная трактовка полученных результатов: в одних случаях эффект (беременность/рецидив) рассчитан на количество пациенток, принимавших соответствующую терапию, в других – на общее количество пациенток в группе (табл. 10-11). Не понятно из текста откуда получено общее количество рецидивов 24,8% (из табл. 11 – 15,7%),
3. Обратите внимание, в заглавии глав 3-4 имеются опечатки в использовании терминов «эутопический – эктопический» (гл.3) и «эндометрий – эпителий» (гл.4).

В рамках дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему Вами были выбраны столь короткие курсы послеоперационной, противорецидивной, гормональной терапии (3 мес.) при современной стратегии на длительную противорецидивную терапию. Возможно, что при более длительном назначении препаратов, рецидив мог возникнуть и на фоне проводимой терапии. И чем объяснялся выбор конкретного препарата для пациентки (персонализация терапии), в работе на этом не делается акцента?
2. С чем Вы связываете (как объясняете) особенности морфометрии эутопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ и нормального эндометрия у женщин без эндометриоза)?
3. Как Вы прокомментируете положение 3 практических рекомендаций, что у всех пациенток с ЭКЯ в соскобе

диагностирована простая гиперплазия (не указан день проведения гистероскопии) и были ли такие результаты в группе сравнения. И почему в качестве терапии сочетанной патологии (эндометриоз + гиперплазия эндометрия) Вы рекомендуете гестагены, хотя агонисты рилизинг-гормонов также обладают подобным действием и у них в показаниях есть лечение и эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия?

Вышеизложенные замечания и заданные в рамках научной дискуссии вопросы не снижают общего положительного впечатления от предоставленной на оппоненцию диссертации Арешян К.А.

### **Заключение:**

Таким образом, диссертация Арешян Кнарик Арутюновны на тему: «Клинико-морфологические аспекты формирования эндометриоидных кист яичников», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи - усовершенствование методов диагностики и профилактики рецидивов эндометриоидных кист яичников на основании изучения патогенетических факторов формирования данной патологии.

По актуальности избранной темы, цели, научной новизне, объему исследований, теоретической и практической значимости, обоснованности выводов и возможности практического использования, полученных научных данных диссертационная работа Арешян К.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней от 24.09.2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018г. № 1168)», предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности: 14.01.01- акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета  
ФГБОУ ВО Новосибирский  
государственный медицинский  
университет Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(14.01.01 – акушерство и  
гинекология, 14.03.02–  
патологическая анатомия),  
профессор, заслуженный врач РФ

Кулешов Виталий Михайлович

« 13 » 06 2019 г.



Подпись д.м.н., профессора В.М. Кулешова верна

Начальник отдела кадров ГБОУ ВО НГМУ

Минздрава России

« 13 » 06 2019 г.



Кох О.А.

Адрес: 630091 г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

Тел. +7 (383) 222-32-04. Email: [rector@ngmu.ru](mailto:rector@ngmu.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации