

## Отзыв

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» А.Н. Сенча по диссертации Блажновой Е.М. на тему: «Перспективы неинвазивной диагностики и оценки результатов лечения «малых форм» эндометриоза у женщин с бесплодием», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.25 Лучевая диагностика**

**Актуальность исследования.** Технологический прогресс существенно изменил подходы к диагностике заболеваний, расширил возможности визуализации и оценки состояния органов репродуктивной системы. В тоже время, циклические функциональные изменения женского организма диктуют необходимость комплексного подхода к оценке динамики и перспектив развития патологии, в связи с чем работа Елены Михайловны посвящена оценке информативности ультразвуковых и биологических маркеров начальных стадий наружного эндометриоза у бесплодных женщин для обоснования объема дальнейшего обследования и лечения таких пациенток.

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных заболеваний репродуктивной системы и по данным литературных источников его распространение в популяции бесплодных женщин достигает 75%. К начальным или так называемым «малым формам» клиницисты относят мелкие эндометриоидные гетеротопии, которые часто располагаются на брюшине, не сопровождаются развитием спаечного процесса, мелкие кисты яичников, неявные перивариальные или перитубарные спайки, которые не могут служить механическим препятствием к зачатию. УЗ- определение таких очагов крайне затруднено, а диагностика бесплодия, связанного с «малыми формами» эндометриоза, чаще всего, проводится с применением диагностической лапароскопии с последующим гистологическим исследованием полученных биоптатов. Вместе с тем, хирургическая диагностика достаточно травматична и далеко не всегда позволяет разрешить

проблему эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Лапароскопия является последним этапом обследования и, соответственно, проводится отсрочено, когда исчерпаны другие диагностические возможности определения заболевания. В связи с этим, решение вопроса о хирургических диагностических мероприятиях существенно затягивает время начала лечения, что приводит к прогрессированию заболевания. Таким образом, работа, направленная на поиски неинвазивных критериев диагностики, приобретает особую значимость.

### ***Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность***

Автором обобщены ультразвуковые критерии и панели биомаркеров, включающих определение IL-1 $\beta$  и IL-6, а также СА-125, HE-4 и индекс ROMA, позволяющие провести качественную неинвазивную дифференциальную диагностику эндометриоза 1-2 стадии (rAFS). Обосновано проведение 3D реконструкции у женщин с перинатальной локализацией эндометриоидных гетеротопий.

Впервые выявлена корреляция между УЗ- показателями и изменениями в динамике менструального цикла биомаркеров, отвечающих за воспалительный ответ. Впервые установлено, что оценка качества проводимой терапии и прогноз будущей беременности коррелирует с УЗ - картиной и показателями биомаркеров, используемых для диагностики патологического процесса.

Полученные результаты обусловили **практическую значимость** исследования: для женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием разработаны и внедрены неинвазивные диагностические критерии, основанные на УЗИ в сочетании с оценкой изменений биомаркеров воспаления. На основании этих показателей возможна оценка качества проводимого лечения и прогноз наступления беременности.



### ***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Научные положения, выводы и рекомендации, приведенные в диссертационной работе, основаны на изучении и обобщении литературных данных по проблеме диагностики начальных форм развития эндометриоза.

В процессе проведения работы автором на базе областного центра ГБУЗ СО «МЦ Династия», ГБУЗ СО СГП № 3, ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» было проведено ультразвуковое обследование 208 бесплодных пациенток с эндометриозом 1-2 стадии (rAFS). Контрольную группу составили 195 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Все женщины, вошедшие в группы сравнения, были обследованы в соответствии с действующими стандартами МЗ РФ, лечение и ведение их осуществлялось репродуктологом. Объем диагностического обследования дополнительно включал: УЗ-визуализацию очагов гетеротопии в серой шкале, ЦДК и 3D визуализацию в динамике менструального цикла до и после проведенного лечения. В дополнение к лабораторным обследованиям проводилось исследование биомаркеров: IL-1 $\beta$ , IL-6, CA-125, HE-4, индекс ROMA в динамике менструального цикла.

Дизайн исследования, объем выборки, методы исследования, применяемые в работе, а также статистическая обработка полученных данных, позволяют считать результаты исследования достоверными и обоснованными.

### ***Значимость результатов диссертации для науки и практики***

Диссертантом доказано, что ультразвуковые исследования в «серой шкале» в сочетании с определением биомаркеров (IL-1 $\beta$ , IL-6, CA-125, HE-4, индекс ROMA) в динамике менструального цикла эффективны в диагностике эндометриом и позадишеечных очагов эндометриоза 1-2 стадии (rAFS). В тоже время, для диагностики перитонеального расположения эндометриоидных гетеротопий необходима 3D реконструкция на 21-23 дни и

определение провоспалительных интерлейкинов на 3-5 день менструального цикла. Такое сочетание дает наиболее точное представление о расположении гетеротопий и позволяет дифференцировать диагноз. Кроме того, предложенный автором алгоритм неинвазивной диагностики позволяет оценить эффективность проводимой терапии и перспективу наступления беременности.

Диссертантом указано, что оценить эффективность лечения и перспективы наступления беременности при отсутствии «мягких» ультразвуковых маркеров можно на основании нормализации лабораторных показателей биомаркеров, определяемых на 3-5 день менструального цикла.

### ***Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации***

Результаты и выводы, изложенные в диссертационной работе, могут быть использованы в лечебно-диагностической практике гинекологических учреждений, а также при подготовке обучающих материалов для студентов медицинских ВУЗов.

### ***Содержание диссертации, ее завершенность***

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указания перспектив дальнейшей разработки темы исследования, библиографического списка, приложений. Общий объем диссертации составляет 159 страниц с приложениями.

Значимость полученных результатов определена большим фактическим материалом, использованным в диссертации.

В первой главе автором проведен теоретический анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме (п. 1.1-1.3, с. 13-37). В этой главе автором подробно изложен современный взгляд возможности



ультразвуковой диагностики, определено понятие о «малых формах» наружного эндометриоза в соответствии с широко используемой в мире балльной оценкой Американского общества фертильности (1996гг). Помимо УЗ - критериев определения эндометриоза, автор рассматривает работы, посвященные исследованиям биомаркеров, позволяющих предполагать наличие эндометриоидных гетеротопий.

Следует отметить, что литературный обзор представлен авторами как отечественных, так и зарубежных школ. Библиографический указатель включает 195 источников из них 78 отечественных и 117 зарубежных.

Во второй главе диссертантом определены методы исследования (п. 2.1-2.4, с. 38-55). В этой главе дана характеристика женщин сравниваемых групп, приведен дизайн исследования и критерии включения и исключения сравниваемых групп. Автор подробно описывает технические характеристики проведения УЗ - исследований, приводит методы определения биомаркеров, описываемых в исследовании. Последняя подглава посвящена описанию статистических методов обработки полученных результатов.

Автор систематизирует клиническую характеристику выделенных групп женщин: основная группа представлена 208 женщинами, бесплодие которых было ассоциировано с «малыми формами» эндометриоза. Контрольную группу составили из 195 фертильных женщин аналогичного возраста, которые проходили ежегодный медицинский осмотр и не имели хронических соматических и гинекологических патологий, влияющих на репродукцию. У всех женщин основной группы диагностировалась 1-2 стадия эндометриоза с различными локализациями эндометриоидных гетеротопий.

Третья глава (3.1-3.2, с. 56-77) посвящена непосредственно комплексной диагностике и выделению ультразвуковых и биохимических параметров «малых форм» эндометриоза. Автором отмечено, что эндометриоидные гетеротопии в серой шкале представляют собой жидкостные образования округлой формы. Во всех наблюдениях (100% случаев) в просвете

эндометриоидных кист лоцировалась мелкодисперсная несмещаемая взвесь. Эхогенность кист была различной, структура гомогенной в 32 (47,1%) случаев, в 36 (52,9%) случаях мелкоячеистой. Яичниковое или позадишееечное образование может иметь капсулу с локусными сигналами при ЦДК. При брюшинном расположении эндометриоидных гетеротопий характерен положительный симптом «скольжения» - болезненность при контакте с датчиком. Чувствительность УЗИ исследования в «серой шкале» при наличии эндометриоидной кисты составляет 94,6%; при позадишееечном эндометриозе 74,5%, с множественной локализацией эндометриоидных гетеротопий 71,1%, при перитонеальном эндометриозе – 11,1%. Специфичность при наличии эндометриоидной кисты составила 95,4%; при ретроцервикальном расположении – 73,2%; при перитонеальных гетеротопиях 33,2% и при множественной локализации эндометриоидных очагов – 91,1%.

Показано, что 3D реконструкция позволяет дифференцировать эндометриоидные гетеротопии в малом тазу при наличии косвенных признаков адгезии в малом тазу без их УЗ регистрации в «серой шкале». Диссертантом отмечено, что метод 3D реконструкции наиболее информативен в случаях яичникового расположения гетеротопий, а при перитонеальной их локализации может быть альтернативой лапароскопической диагностики.

Что касается биомаркеров, автором указано, что их исследование необходимо проводить на 3-5 и 21-23 дни менструального цикла, что связано с физиологией репродуктивной системы и патогенезом эндометриоза. Диссертантом показано, что IL-1 $\beta$  и IL-6 стимулируя иммунный воспалительный ответ, у женщин с «малыми формами» наружного эндометриоза повышается в 2-4 раза по сравнению с показателями женщин контрольной группы. Отмечено, что определение СА-125 и HE-4 необходимо для проведения диагностики малигнизации выявленных опухолей яичников, что важно при дифференциации патологических образований яичников



любых размеров. Автором наглядно показано, что сочетание УЗИ с определением биомаркеров существенно повышает диагностическую ценность неинвазивной диагностики эндометриоза. У женщин с эндометриоидными кистами яичников чувствительность составила 98,31 %, специфичность метода 96,41%. У пациенток с ретроцервикальным эндометриозом чувствительность метода составила 87,18 %, специфичность 98,13%. При брюшинном расположении эндометриоидных гетеротопий чувствительность метода составила 80,00%, специфичность 90,91%; с множественной локализацией – чувствительность составила 90,91%, специфичность 95,9%.

Последняя, 4 глава (4.1.-4.2, с. 78-97) посвящена оценке УЗИ оценке биомаркеров показателей после лечения. В этой главе автором приведен алгоритм неинвазивного обследования женщин, бесплодие которых ассоциировано с малыми формами эндометриоза и приведены результаты ROC-анализа прогноза наступления беременности у обследуемых пациенток. Диссертантом указано, что алгоритм неинвазивной диагностики подразумевает последовательное УЗ обследование пациенток с применением «серой шкалы», доплерометрией и 3D реконструкции при подозрении на перитонеальное расположение эндометриоидных гетеротопий. Женщинам с клиническими симптомами (бесплодие, диспареуния, синдром тазовых болей) и сомнительными УЗИ- маркерами наружного эндометриоза, необходимо обследование на биохимические маркеры – IL-1 $\beta$  и IL-6 на 3-5 и 21-23 дни менструального цикла, повышение которых и изменения в динамике менструального цикла позволяют дифференцировать наличие патологии.

Следует отметить достаточный объем проведенных исследований и корректность статистических сопоставлений с использованием современных методов компьютерной обработки цифровых данных, чтобы считать полученные результаты достоверными. А работу завершенным научным исследованием.

*Характеристика публикаций автора по теме диссертации*

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ в сборниках всероссийских и региональных научно - практических конференций, из них 3 – в изданиях ВАК, 17 – в центральных и местных журналах. Для практического здравоохранения созданы две программы ЭВМ, которые позволяют диагностировать начальные стадии развития наружного эндометриоза, – «Программа для неинвазивной диагностики и оценки лечения малых форм эндометриоза у женщин с бесплодием» (рег. № 2022680170) и «Программа для контроля организации неинвазивных методов ультразвуковой диагностики в медицине» (рег. № 2023611507).

***Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.***

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования, представленные в соответствии с окончательным вариантом рукописи.

***Вопросы и замечания.***

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет, за исключением отдельных стилистических погрешностей, которые не влияют на научную и практическую ценность полученных результатов. Вместе с тем, в процессе оппонирования возникли вопросы:


1. При УЗ-диагностике имеются ли высокоспецифичные признаки или параметры начальной стадии эндометриоза?
2. Какие формы эндометриоза при УЗ-диагностике представляют особые трудности?

***Заключение***

Диссертация Блажновой Е.М. на тему: «Перспективы неинвазивной диагностики и оценки результатов лечения «малых форм» эндометриоза у



По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Блажновой Елены Михайловны полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. постановления Правительства РФ № 1539 от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25 Лучевая диагностика.

Официальный оппонент,  
заведующий отделом визуальной диагностики,  
профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России  
доктор медицинских наук  Александр Ни

Александр Николаевич Сенча

« 28 » сентября 2023 г.

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4  
Тел/факс: +7(495)531-44-44; E-mail: [secretariat@oparina4.ru](mailto:secretariat@oparina4.ru)

Подпись д. м. н. Сенчи А. Н. заверяю:

К. М. Н., доцент, ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова»

Минздрава России

Станислав Владиславович Павлович

