

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РАМНПО Минздрава России
Кандидат медицинских наук К.Б. Мирзаев

_____ 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практическом значении диссертации Юровой Марии Владимировны «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 - Акушерство и гинекология и 14.01.12 – Онкология

Актуальность темы выполненной работы

Ведение пациентов с различными опухолями и опухолевидными образованиями яичников (ООВОЯ) является актуальной клинической проблемой для гинекологии и онкологии, поскольку правильно установленный диагноз непосредственно влияет на подход к дальнейшему ведению пациентов, в том числе на выбор консервативной или хирургической тактики с рассмотрением вопроса о возможности органосберегающего объема лечения, что особенно важно для пациентов репродуктивном возрасте. Актуальность обусловлена, во-первых, сложностью дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований придатков различного гистогенеза и с различным потенциалом злокачественности. Во-вторых, несмотря на относительно редкую встречаемость в общей популяции злокачественных новообразований (ЗНО) яичников (80,4 заболевших на 100 000 населения, 4ое место после ЗНО молочной железы, тела и шейки матки, 4,1% из 38,8% ЗНО женских репродуктивных органов) длительное бессимптомное течение приводит к выявлению заболевания на распространенных стадиях опухолевого процесса в 59,4% случаев, лечение которых сопровождается неблагоприятным прогнозом для качества и продолжительности жизни пациентов (летальность пациентов в течение года после установки диагноза достигает 19,4%), что подтверждается позицией ЗНО яичников в структуре смертности женского населения Российской Федерации (5,5%, 7ое место в

структуре ЗНО половых органов и органов экстрагенитальной локализации и 2ое место после ЗНО молочной железы в структуре ЗНО репродуктивных органов). В связи с вышеизложенным необходимо усовершенствование диагностического подхода к ведению пациентов с ООВОЯ.

Информативность данных инструментально-лабораторного этапа обследования пациентов с ООВОЯ ограничена: недостаточные показатели чувствительности и специфичности неинвазивных методов диагностики требуют усовершенствования. Поскольку ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и маркеры крови являются одними из наиболее широко используемых и доступных методом диагностики, имплементация достижений постгеномных исследований (омиксные технологии) именно в данном диагностическом звене сопряжена с повышением точности обследования пациентов для оптимизации алгоритма выбора дальнейшей тактики при ООВОЯ.

Не менее важной клинической задачей является прогнозирование исходов лечения пациентов с опухолями яичников. В связи с выявлением на распространенных стадиях лечение рака яичников (РЯ) сопровождается периоперационными осложнениями (интраоперационное кровотечение, ранение смежных органов, инфекционные и тромбоэмболические осложнения в послеоперационном периоде, декомпенсация экстрагенитальных заболеваний) и неблагоприятными отдаленными результатами (платинорезистентность и прогрессирование и, как следствие, низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости). В связи с чем необходим поиск предикторов обозначенных исходов за счет объективизации методов предоперационной диагностики.

Поиск диагностических и прогностических маркеров при помощи инновационных детекционных методов (высоко эффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, спектроскопический ядерный магнитный резонанс, высокопроизводительное секвенирование нового поколения) является высоко актуальной задачей исследований для современной гинекологии и онкологии.

Научная и практическая ценность диссертации

Автором были уточнены клинические особенности ведения пациентов различными образованиями яичников, в том числе обозначены сложности на этапах диагностики, лечения, мониторинга и предикции исходов у пациентов с серозным раком яичников высокой степени злокачественности. На основании комплексного применения клинических и лабораторно-инструментальных методов построены прогностические модели, демонстрирующие точность диагностических методов и ценность исследования

показателей для предикции исходов лечения. На основании изменений липидного профиля, метаболитов и микроРНК крови в результате исследований диссертационной работы получены новые данные об изменении метаболитов при ООВОЯ, а также о динамике липидного профиля крови после химиотерапевтического лечения серозного РЯ ВСЗ и при рецидиве заболевания. Изученная диагностическая точность перечисленных методов позволяет рекомендовать внедрение новых данных молекулярной визуализации для усовершенствования неинвазивной диагностики ООВОЯ.

Изучена диагностическая точность определения маркеров крови (СА 125, HE4, ROMA) и проведения УЗИ (в том числе с расчетом модели ADNEX) у пациентов с ООВОЯ. Изучена предикторная ценность клиничко-лабораторных факторов (возраст, ИМТ, коморбидность, нутритивный статус, маркеры крови, выраженность канцероматоза, объем асцита, наличие и локализация метастазов, первый этап проведенного лечения) для прогнозирования онкологических исходов, а именно: выполнение циторедукции без остаточной опухоли, чувствительность опухоли к платиносодержащей терапии, длительность выживаемости без признаков прогрессирования пациентов с распространенным РЯ ВСЗ. Экспериментальные данные подтверждают перспективность применения жидкостной биопсии для исследования маркерного потенциала липидов, метаболитов и микроРНК. Усовершенствование алгоритма неинвазивной диагностики при помощи внедрения новых данных молекулярной визуализации позволит более взвешенно выбирать тактику дальнейшего ведения пациентов в пользу динамического наблюдения или оперативного вмешательства при доброкачественных, пограничных и злокачественных ООВОЯ.

Также изучены возможные механизмы изменений липидов, метаболитов и микроРНК при доброкачественных, пограничных и злокачественных ООВОЯ. При распространенном РЯ ВСЗ и РНГЭ III-IV стадий с кистозным поражением яичников методом высокопроизводительного секвенирования были выявлены значимые различия экспрессии экзосомальных микроРНК, что свидетельствует о патогенетическом различии данных двух процессов и возможности применения данных микроРНК на этапе проведения дифференциально-диагностического поиска. Изучение метаболом-ассоциированных изменений СА 125 крови и экспрессии экзосомальных микроРНК при РЯ ВСЗ дополнило данные о возможных механизмах канцерогенеза и прогрессирования данного злокачественного процесса. Также полученные данные позволяют судить о биологическом поведении РЯ ВСЗ.

Значимость полученных соискателем результатов для развития гинекологии и онкологии

Результаты проведенных исследований являются итогом изучения клинических данных пациентов, характеризующих особенности течения ООВОЯ, возможности их диагностики и лечения, а также продуктом комплексного анализа объективных данных, полученных в процессе лабораторных экспериментов. Для получения репрезентативных данных первым этапом был произведен анализ наиболее высоко организованных исследований, преимущественно рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов и систематических обзоров, по теме диссертационной работы. Для достижения обозначенных задач были проанализированы данные 350 пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными ООВОЯ. Пациенты были распределены на группы в соответствии с гистологически верифицированными диагнозами. При необходимости к исследуемым пациентам были подобраны условно здоровые женщины сопоставимого возраста, отвечающие критериям включения, невключения и исключения во избежание конфаундерного влияния на результаты различных факторов, составившие соответствующие группы контроля. Для правомочности интерпретации полученных онкологических исходов был проведен расчет минимальной необходимой выборки пациентов в группах, а также использованы методы современного статистического анализа клинико-лабораторных данных в том числе с проведением многофакторного анализа и построением прогностических моделей.

Диссертационная работа Юровой М.В. представлена на 247 страницах, состоит из оглавления, введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, словаря терминов, списка источников литературы и приложения.

Диссертационная работа написана грамотным языком, выдержана в научном литературном стиле, оформлена корректно в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. Автором представлены результаты серии взаимосвязанных исследований, инициированных в соответствии с поставленными исследователем задачами. Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту аргументированы полученными данными.

Клинические данные по пациентам с доброкачественными, пограничными и злокачественными образованиями яичников были собраны, структурированы и проанализированы согласно цели и задачам, обозначенным в диссертационной работе. Данные были валидированы в процессе экспериментов, проведенных в несколько этапов.

Статистическая обработка была проведена с применением современных методов анализа данных в Microsoft Excel (Версия 2108, Microsoft Office Home and Student, 2019) и IBM SPSS Statistics (v. 26). На основании статистических моделей была доказана диагностическая и прогностическая ценность микроРНК и метаболитов исследуемых образцов.

Изучены диагностическая точность применения многофакторной модели ADNEX (Assessment of Different Neoplasia in the Adnexa), разработанной международной группой ЮТА, при доброкачественных (серозная цистаденома, эндометриоидные кисты (ЭКЯ), тератома), пограничных и злокачественных (серозный рак яичников высокой (РЯ ВСЗ) или низкой степени злокачественности (РЯ ВСЗ)) ООВОЯ.

На основании выявленных при помощи метода ВЭЖХ-МС и программного обеспечения уникальных липидных профилей крови впервые установлена возможность дифференциальной диагностики изученных в рамках диссертационной работы заболеваний яичников. Также выявлены липидные предикторы различных клинических и онкологических исходов лечения пациентов с распространенными стадиями серозного РЯ ВСЗ.

При помощи высокопроизводительного секвенирования нового поколения плазмы крови изучены экзосомальные маркеры РЯ ВСЗ (miR-100-5p, -141-3p, -199a-5p, -200b-3p, -203a-3p, -224-5p, -4488) и ЭКЯ при наружном генитальном эндометриозе (miR-486-5p, -3184-3p, -4732-5p, -423-5p, -92b-5p). Методом ЯМР установлено изменение содержания ряда метаболитов плазмы крови и взаимосвязь данного изменения с СА 125 при распространенных стадиях РЯ ВСЗ.

Проведено исследование липидного профиля, метаболитов и экзосомальных микроРНК крови при ООВОЯ. Показана возможность идентификации различий липидного состава крови пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными (в том числе ранними стадиями серозного РЯ ВСЗ) ООВОЯ, - отмеченные закономерности позволяют рассматривать исследование панелей липидов в качестве перспективных уточняющих маркеров, исследование которых в крови пациентов с ООВОЯ позволит существенно сократить круг дифференциально - диагностического поиска при неоднозначных данных, полученных при анализе клинических инструментально-лабораторных методов диагностики.

В результате лабораторных исследований были получены уникальные данные о возможностях высокоточных методов специальной диагностики (масс-спектрометрия, секвенирования и др.) в преодолении ограничений уже используемых методов. Полученные

данные свидетельствуют о перспективах их внедрения в качестве дополнения к стандартным методам выявления и дифференциальной диагностики образований яичников.

Вклад автора диссертации является важным и основным в достижении результатов всех проведенных исследований. Автором совместно с научными руководителями были поставлены цель и задачи по ее достижению, организован дизайн клинических и лабораторных этапов исследований, обозначены методы и сроки достижения результатов. Ведение пациентов и сбор материала для исследований были выполнены автором в отделении инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Автор участвовал в лечебном процессе от момента постановки диагноза и в наблюдении после выписки пациентов из стационара. Позднее был проведен статистический анализ данных, сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Данные были отображены автором и коллегами в виде совместно опубликованных трудов, а также представлены на российских и зарубежных научно-практических конференциях и конгрессах.

Основные результаты диссертационных исследований отражены в 21 печатной работе, из них 10 полнотекстовых статей опубликованы в журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, одна статья - в издании, рекомендуемом высшей аттестационной комиссией, а также 10 тезисов.

Таким образом, все положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации четко обоснованы в тексте научной работы, основаны на результате наблюдения достаточного количества пациентов, составивших репрезентативные выборки, а также на точности инструментально-лабораторных методов диагностики и многокомпонентном статистическом анализе данных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертационной работы, ее результаты могут быть использованы в научной и практической деятельности учреждений здравоохранения гинекологического и онкологического профилей, а также в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии и онкологии.

Дальнейшее проведение исследований, посвященных вопросам ранней и дифференциальной диагностики ООВОЯ, должно быть продолжено междисциплинарными коллективами, включающими специалистов клинического, физического, химического, биологического, информационного и других профилей науки.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Юровой Марии Владимировны на тему «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников, а также выявления злокачественных эпителиальных новообразований яичников на ранних стадиях заболевания, имеющей существенное значение для гинекологии и онкологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Юрова Мария Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.01 - Акушерство и гинекология и 14.01.12 – Онкология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии (Протокол № 4 от «12» апреля 2022 г.) и кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого (Протокол № 16 от «21» апреля 2022 г.) ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Доктор медицинских наук (14.01.01 - Акушерство и гинекология),
профессор кафедры акушерства и гинекологии,
доцент Р.Э. Кузнецов

Подпись д.м.н., профессор Кузнецова Р.Э. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н., доцент



Т.А. Чеботарёва

Доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология),
академик РАН, заведующий кафедрой онкологии
и паллиативной медицины имени академика
А.И. Савицкого, профессор И.В. Поддубная

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Поддубной И.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н., доцент



Т.А. Чеботарёва

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич, кандидат медицинских наук,
Основное место работы - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных



Подпись кандидата медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича подтверждаю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
д.м.н., доцент



Чеботарёва Татьяна Александровна

Контактная информация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Тел.: +7 (495) 680-05-99

Электронная почта: gtaro@gtaro.ru