

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертацию Юровой Марии Владимировны «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 Акушерство и гинекология и 14.01.12 Онкология

Актуальность избранной темы

Диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников (ООВОЯ) является одной из наиболее актуальных и сложных клинических задач для современной гинекологии и онкологии. Среди всех новообразований опухоли яичников представляют собой одну из самых разнородных групп в отношении гистогенеза и морфологического строения. Отсутствие характерных симптомов приводит к увеличению опухолей и опухолевидных образований яичников (ООВОЯ) в размерах и манифестации в виде разрыва или перекрута придатков. 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.

В связи с онкологической настороженностью при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза проводится оценка наличия признаков злокачественного процесса, - на этом этапе дифференциально-диагностического поиска эхографическое описание должно отображать признаки, характерные для доброкачественного, злокачественного или обоих (промежуточный тип) процессов. Пациенты с доброкачественными образованиями яичников могут находиться под наблюдением гинеколога, при подозрении на злокачественный процесс пациенты должны быть направлены на консультацию к гинекологу-онкологу. Решение в пользу консервативного ведения или оперативного вмешательства основывается на

обобщении данных клинического обследования (жалобы пациента, данные репродуктивного и семейного анамнеза) и методов объективной (лабораторные и визуальные) диагностики. В 2 - 15% случаев проведение хирургического вмешательства по поводу доброкачественных ООВОЯ сопряжено с рисками потенциальных периоперационных осложнений, снижением или потерей фертильности, психологическим стрессом и экономическими последствиями, в связи с чем они должны быть обоснованы, в большинстве случаев оптимальна тактика активного наблюдения.

Длительное малосимптомное течение рака яичников (РЯ) приводит к выявлению заболевания на распространенных (III-IV) стадиях опухолевого процесса в 59,4% случаев, лечение которых сопровождается неблагоприятным прогнозом для качества и продолжительности жизни пациентов. Отсутствие общепризнанного скрининга заболеваний яичников, с одной стороны, способствует сложностям ранней и дифференциальной диагностики, с другой стороны, снижает хирургические и онкологические риски, ассоциированные с рутинным выполнением биопсий и оперативных вмешательств для морфологической верификации диагноза. Правильно установленный диагноз является залогом своевременного надлежащего лечения и более благоприятного прогноза.

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.

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

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 достижения поставленных задач автором были проанализированы данные 350 пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными ООВОЯ. После тщательного отбора на основании критериев включения, невключения и исключения были в группы контроля подобраны условно здоровые женщины сопоставимого возраста во избежание конфаундерного влияния факторов.

На основании комплексного применения клинических и лабораторно-инструментальных методов построены прогностические модели, демонстрирующие точность диагностических и прогностических методов. На основании данных моделей была доказана диагностическая и прогностическая ценность липидов, микроРНК и других метаболитов исследуемых образцов. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью статистических расчетов, проведенных при использовании перечисленных автором современных сложных методов анализа данных.

Выводы, практические рекомендации и основные положения диссертационной работы основаны на анализе и интерпретации результатов проведенных исследований по усовершенствованию комплексных методов дифференциальной диагностики ООВОЯ. Качество статистического анализа данных свидетельствуют о высокой степени достоверности полученных результатов.

Научная новизна исследования

Основной блок результатов отображает данные масс-спектрометрического анализа образцов крови пациентов. Во-первых, на основании выявленных при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) и программного обеспечения уникальных липидных профилей крови впервые установлена возможность дифференциальной диагностики изученных в рамках диссертационной работы заболеваний яичников. Во-вторых, показаны различия липидных профилей крови у пациентов до и после

химиотерапевтического лечения серозного РЯ ВСЗ, а также при рецидиве заболевания. В-третьих, 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 и ЭКЯ при наружном генитальном эндометриозе. Выявление уникальных ДЭМ в экзосомах плазмы крови свидетельствует о наличии специфичных изменений профиля микроРНК, характерного для РЯ и ЭКЯ. 11 микроРНК были отобраны в качестве потенциальных маркеров изученных пролиферативных процессов. В обеих группах были выявлены следующие гены-мишени, участвующие в данном пути: АКТ1, АТМ, BARD1, BAX, BCL2, BRCA1, CASP3, CDK4, CHEK1, CHEK2, JAK1, MDM2, PLK1, PTEN, RB1, SMAD2, SMAD3, TP53. Анализ функциональных взаимодействий показал многочисленные взаимосвязи между выявленными генами-мишенями микроРНК, что указывает на их существенный вклад и совместную вовлеченность в процессы опухолевого роста. Функциональная кластеризация генов-мишеней показала их участие в процессах регуляции клеточного цикла, сигнальных путей репарации ДНК, путях, активируемых эстрогенами и андрогенами, факторами роста и интерлейкинами.

Для изучения взаимосвязи между измеренными уровнями СА 125 и концентрациями метаболитов в крови, а также для дополнения представления о биологической роли данных изменений в крови пациентов с верифицированным РЯ ВСЗ, проведено исследование содержания СА 125 и метаболитов в плазме крови при помощи метода спектроскопического ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и выполнен корреляционный анализ выявленных изменений со стадиями заболевания. Была показана обратно пропорциональная корреляционная взаимосвязь между уровнем метаболитов плазмы крови и СА 125 при III-IV стадиях РЯ ВСЗ.

Таким образом, полученные данные не только усиливают диагностическое звено ведения пациентов с ООВОЯ, но обогащают имеющееся теоретическое

представление о метаболических изменениях и молекулярных механизмах патогенеза изученных автором ООВОЯ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором выполнена многокомпонентная исследовательская работа. В клинической части диссертационной работы автором перечислено и показано значение для диагностики ООВОЯ анализа анамнестических, клинических, инструментальных, лабораторных и экспериментальных исследований. Автором было показано, что выполнение УЗИ экспертом является высокоточным методом дифференциальной диагностики ООВОЯ (особенно серозных цистаденом, эндометриоидных кист и распространенных стадий серозного рака яичников высокой степени злокачественности), однако, его информативность ограничена при пограничных опухолях (чувствительность и специфичность составили 40,26% и 50%, соответственно), серозном раке яичников низкой степени злокачественности (чувствительность достигла 86,95%, однако специфичность составила 51,77%) и ранних стадиях серозного рака яичников высокой степени злокачественности (чувствительность и специфичность составили 74,85% и 18,5%, соответственно). В связи с чем было проведено исследование диагностической точности применения многофакторной модели ADNEX (Assessment of Different Neoplasia in the Adnexa), разработанной международной группой IOTA, в результате которого было показано, что ее использование при обследовании пациентов с ООВОЯ позволяет не только выявить заболевание, но и на основании характерных эхографических признаков с высокой точностью ранжировать доброкачественные, пограничные и злокачественные процессы ($AUC > 0,7$, $Se > 70\%$, $Sp > 70\%$, $p < 0,05$).

Показано, что специфичность и чувствительность определения маркеров (СА 125 и HE4) при ряде ООВОЯ не превышают 70%, даже при расчете алгоритма, основанного на учете изменений обоих маркеров (ROMA) и данных УЗИ (RMI). Автором показано, что точность липидного профилирования крови при ООВОЯ сопоставима с данными эхографического и маркерного исследований или превышает их ($p < 0,05$, $AUC > 0,7$), что позволяет рекомендовать данный неинвазивный метод в качестве дополнительного уточняющего исследования крови

для сокращения круга дифференциально – диагностического поиска при неоднозначных данных, полученных на этапе применения стандартных методов инструментально-лабораторной диагностики.

Кроме того, в исследовании показана прогностическая значимость определения липидного профиля крови, - было показано, что снижение триглицерида 18:0 18:1 18:2 и плазменилэтаноламина 16:0/22:6 до первичной циторедукции и повышение плазменилхолинов 18:0/18:2 и 24:1/20:5 до интервальной циторедукции сопряжено с увеличением выживаемости без прогрессирования пациентов с серозным РЯ ВСЗ. 6. Определение липидных профилей крови до начала комбинированного лечения позволяет прогнозировать клинически значимые исходы течения заболевания: платинорезистентность и сокращение ВВП.

Таким образом, при проведении диссертационного исследования автором получены два основных практических результата:

1) Установлена дифференциально-диагностическая точность клинико-лабораторных методов обследования пациентов с ООВОЯ, а также изучены изменения липидного профиля, соотношения аминокислот и спектра экзосомальных микроРНК при ряде изученных ООВОЯ.

2) Выявлена возможность прогнозирования онкологических исходов комбинированного лечения пациентов с РЯ ВСЗ (отсутствие чувствительности к платиносодержащей химиотерапии и менее длительный срок выживаемости без признаков прогрессирования) на основании различия липидных профилей крови

Диагностическая точность перечисленных методов позволяет рекомендовать внедрение достижения омиксных технологий для усовершенствования неинвазивной диагностики ООВОЯ, поскольку усовершенствование алгоритма неинвазивной диагностики при помощи новых данных молекулярной визуализации позволит более взвешенно выбирать тактику дальнейшего ведения пациентов в пользу динамического наблюдения или оперативного вмешательства в результате маршрутизации пациента с ООВОЯ к гинекологу или онкологу. Полученные результаты представляют практическую и научную ценность: данные дополняют

алгоритм ведения пациентов с ООВОЯ, а также углубляют представление о метаболических изменениях и молекулярных механизмах при ООВОЯ.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Результаты исследований диссертационной работы находятся в сфере междисциплинарного интереса, но в первую очередь будут полезны для специалистов профилей «Акушерство и гинекология», «Онкология». Полученные результаты отображены автором в 21 опубликованной работе, в том числе в 11 полнотекстовых статьях, из них 10 опубликовано в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus (журналы «Акушерство и гинекология», «Гинекология», «Вестник РГМУ» и др.), и одна - в издании, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России по профилю «Онкология» («Опухоли женской репродуктивной системы»). В сборниках всероссийских и международных конференций и других научно-практических мероприятий опубликовано 10 тезисов, в том числе один в специальном выпуске «International Journal of Gynecological Cancer», посвященном конгрессу европейского общества онкогинекологов ESGO, проходившем в Дании в 2020 г., на котором автор лично представила результаты в виде доклада.

Структура, оформление и содержание диссертации

Следует отметить грамотное оформление работы по требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011, а также ее наглядность благодаря достаточному количеству иллюстративного материала (таблиц, схем, рисунков и др. изображений). Выводы и практические рекомендации аргументированы, в полной мере отображают содержание работы и раскрывают поставленные перед исследователем задачи, положения диссертационной работы обоснованы, научная новизна очевидна. В целом профессиональный стиль изложения материала, глубина и последовательность анализа данных литературы и качество статистической экспертизы результатов производят благоприятное впечатление. В целом диссертационная работа Марии Владимировны Юровой является структурированный завершённым результатом проведенных современных

исследований, представляющим научно-практический интерес для ведения пациентов с ООВОЯ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат содержит сведения об актуальности проблемы несовершенной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников, а также о научной новизне, практической значимости, материале, методах и результатах проведенного диссертационного исследования, а также содержит все необходимые сведения в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. Автореферат изложен на 26 страницах, иллюстрирован 6 таблицами и 6 рисунками, а также содержит 2 алгоритма в приложении.

Положения, выносимые автором на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации четко и логично 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.

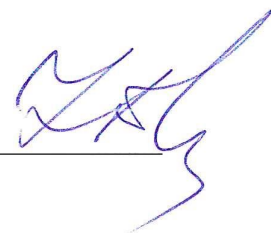
Заключение

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.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
Доброхотова Юлия Эдуардовна



Подпись д.м.н., профессора Доброхотовой Ю.Э. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент,
Демина О.М.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1
Телефоны: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29. E-mail: rsmu@rsmu.ru

