

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Демуры Татьяны Александровны, на диссертационную работу Крестинина Михаила Владимировича на тему «Эффективность хирургического лечения опущения задней стенки влагалища и ректоцеле», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы выполненной диссертации

Проблема опущения задней стенки влагалища и ректоцеле представляет собой актуальную задачу современной гинекологии в связи с высокой распространенностью, значительным снижением качества жизни пациенток и высокой частотой рецидивов после хирургического лечения. Патогенез развития ректоцеле является сложным многофакторным процессом, в котором центральную роль играет изменение компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) и опорных структур тазового дна.

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что изменения в составе и структуре ВКМ являются ключевым механизмом в патофизиологии ректоцеле и пролапса тазовых органов. Gong и Xia (2019) выявили значительные изменения в соотношении коллагенов I и III типов в тканях связочного аппарата тазового дна у женщин с пролапсом тазовых органов по сравнению с контрольной группой. Авторы обнаружили, что при пролапсе наблюдается не только количественные, но и качественные изменения целостности коллагена, что свидетельствует о многофакторной этиологии, включающей как механические, так и биохимические пути патогенеза.

Marcu et al. (2020) продемонстрировали важную роль окислительного стресса в модуляции компонентов ВКМ. Согласно их исследованиям, длительное механическое напряжение коррелирует с увеличением свободных радикалов, которые нарушают синтез и поддержание коллагеновых структур. Потеря нормальной функции фибробластов вследствие окислительного стресса усугубляет деградацию ВКМ у пациенток с ректоцеле, что является критическим патологическим элементом в его формировании.

В работах Коган Е.А. и Демура Т.А. 2014 г. было также показано изменение качественных характеристик соединительной ткани в рубцах матки у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани после кесарева сечения, а также пролапсы тазовых органов.

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных основ патогенеза ректоцеле, остаются недостаточно изученными механизмы взаимосвязи между клинико-анамнестическими, морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками, а также их влияние на процессы дезорганизации тканевых структур тазового дна. Отсутствие четких диагностических критериев и стандартизированных подходов к хирургическому лечению приводит к высокой частоте рецидивов и неудовлетворительным функциональным результатам.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Крестинина Михаила Владимировича на тему «Эффективность хирургического лечения опущения задней стенки влагалища и ректоцеле», направленное на улучшение исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих опущением задней стенки влагалища и ректоцеле, путем выявления патогенетических механизмов, разработки диагностических критериев и совершенствования хирургических методик, является актуальным и своевременным.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации Крестинина М.В., обоснованы и достоверны, так как основаны на результатах исследования, выполненного на достаточном объеме клинического материала с применением современных высокоинформативных методов. Кроме того, имеется группа контроля, что необходимо для проверки гипотезы исследования.

Дизайн исследования построен методологически грамотно, что позволило всесторонне изучить проблему опущения задней стенки влагалища и ректоцеле.

Критерии включения и исключения четко определены, что обеспечивает однородность исследуемых групп и достоверность полученных результатов.

Для решения поставленных задач автором использован широкий спектр современных методов исследования, включая клинико-анамнестические, инструментальные, морфологические и иммуногистохимические. Особого внимания заслуживает комплексный подход к изучению тканевых и клеточных элементов в патогенезе опущения задней стенки влагалища и ректоцеле с применением иммуногистохимического исследования маркеров MMP-1, TIMP-1, коллагена I и III типов, что позволило углубленно изучить патогенетические механизмы развития ректоцеле.

Автором проведена тщательная статистическая обработка полученных данных с использованием современных методов анализа. Выявленные клинико-анамнестические факторы риска опущения задней стенки влагалища и формирования ректоцеле подтверждены расчетом отношения шансов с определением 95% доверительных интервалов. Достоверность сонографических критериев подтверждена расчетом размера эффекта по Cohen's d, что повышает надежность полученных данных.

Разработанная авторская морфологическая классификация степени тяжести дезорганизации тканевых структур и оригинальная методика перинеолеваторопластики с использованием двойной пликаций ректовагинальной фасции (подтвержденная патентом RU 2781325 C1 от 11.10.2022) имеют серьезную доказательную базу эффективности, основанную на сравнительном исследовании с традиционными хирургическими методиками.

Положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы результатами исследования и соответствуют поставленным задачам. Полученные выводы логично вытекают из результатов исследования, имеют четкую формулировку и отражают решение всех задач диссертационной работы. Практические рекомендации конкретны, имеют прикладной характер и важное значение для практического здравоохранения.

Таким образом, представленные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации имеют высокую степень обоснованности и достоверности, что подтверждается достаточным объемом клинического

материала, адекватным дизайном исследования и применением современных методов анализа.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.

Диссертационная работа Крестинина М.А. выполнена в рамках направления научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Диссертационная работа Крестинина М.В. посвящена актуальной проблеме современной гинекологии - эффективности хирургического лечения опущения задней стенки влагалища и ректоцеле. Автором получены новые научные данные, существенно расширяющие представления о патогенезе заболевания и открывающие перспективы для персонализированного подхода к хирургическому лечению данной нозологии.

Впервые получены приоритетные данные, значительно расширяющие существующие представления об участии тканевых и клеточных элементов в патогенезе опущения задней стенки влагалища, сопровождающегося ректоцеле. Установленная автором взаимосвязь между клинико-анамнестическими, морфологическими, иммуногистохимическими характеристиками и процессами дезорганизации тканевых структур тазового дна имеет важное теоретическое и практическое значение.

Научную ценность представляют полученные автором новые данные о патогенетической роли нарушения баланса компонентов внеклеточного матрикса (ММР-1, коллаген I-III типа) и факторов его регуляции (TIMP-1) в развитии ректоцеле. Установленная корреляция между степенью преобладания коллагена III типа над коллагеном I типа и тяжестью клинических проявлений ректоцеле существенно углубляет понимание молекулярных механизмов развития данной нозологии.

Впервые разработана авторская патогенетическая классификация морфологических изменений ректовагинальной фасции и лобково-прямокишечной мышцы, отражающая степень дезорганизации тканевых структур. Особо следует отметить установленную автором взаимосвязь между степенью выраженности дезорганизации ректовагинальной фасции и лобково-прямокишечной мышцы и давностью акушерской травмы промежности, что имеет принципиальное значение для определения оптимальных сроков хирургического вмешательства.

Впервые показана значимость появления и накопления аморфного вещества в тканях тазового дна – более интенсивную в фасции, по сравнению с мышцей, в соответствии со степенью выраженности морфофункциональных нарушений. Определены информативные сонографические критерии ректоцеле, что позволяет объективно оценить степень выраженности анатомических и функциональных нарушений и эффективность лечения.

Несомненной научной новизной обладает разработанная и внедренная автором оригинальная методика перинеолеваторопластики с использованием двойной пликацией ректовагинальной фасции (Патент на изобретение: RU 2781325 C1, 11.10.2022), существенно улучшающая исходы оперативного лечения и позволяющая значительно снизить частоту рецидивов заболевания.

Таким образом, диссертационная работа характеризуется высокой научной новизной, а полученные результаты и выводы вносят существенный вклад в развитие фундаментальных представлений о механизмах развития ректоцеле и открывают новые возможности для совершенствования хирургического лечения пациенток с опущением задней стенки влагалища и ректоцеле.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Крестинина М.В. имеют существенную значимость как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения.

В научном плане работа вносит значительный вклад в углубление понимания патогенеза опущения задней стенки влагалища и ректоцеле.

Полученные автором данные о структурно-функциональных изменениях в ректовагинальной фасции и лобково-прямокишечной мышце существенно обогащают концепцию патогенеза данного заболевания. Особую ценность представляют выявленные автором закономерности нарушения баланса коллагенов, металлопротеиназ и их ингибиторов, что открывает новые перспективы для дальнейших исследований в этом направлении, а также возможные пути патогенетической терапии.

Разработанная автором патогенетическая классификация морфологических изменений ректовагинальной фасции и лобково-прямокишечной мышцы, отражающая степень дезорганизации тканевых структур, имеет важное теоретическое значение и может служить основой для дальнейших научных исследований. Установленная взаимосвязь между степенью выраженности дезорганизации тканей и давностью акушерской травмы промежности вносит существенный вклад в понимание временных закономерностей развития патологического процесса.

Для практического здравоохранения особую ценность имеют определенные автором информативные сонографические критерии ректоцеле, включающие измерение размера дефекта ректовагинальной фасции, оценку толщины *m. bulbocavernosus* и *m. puborectalis*, диастаза их медиальных пучков, а также высоты сухожильного центра промежности. Эти критерии позволяют объективно оценивать степень выраженности анатомических и функциональных нарушений и эффективность лечения.

Наибольшую практическую значимость представляет разработанная и внедренная автором оригинальная методика перинеолеваторопластики с использованием двойной пликацией ректовагинальной фасции. Данная методика, защищенная патентом RU 2781325 C1 от 11.10.2022, позволяет значительно повысить результативность коррекции опущения задней стенки влагалища и ректоцеле, существенно (в 6,8 раза) снизить частоту рецидивов через 1 год по сравнению с традиционными технологиями хирургического лечения.

Четко сформулированные автором практические рекомендации, включающие алгоритм обследования пациенток с учетом выявленных клинико-анамнестических факторов риска, пороговые значения сонографических

параметров для оценки степени тяжести ректоцеле и выбора тактики хирургического лечения, имеют высокую практическую ценность для врачей урогинекологов и колопроктологов.

Особую значимость имеют рекомендации по активному наблюдению за пациентками после родов с акцентом на периоды наиболее интенсивных изменений в экспрессии MMP-1, TIMP-1 и соотношения типов коллагена (через год и 3-6 лет после акушерской травмы). Раннее выявление признаков дезорганизации тканей тазового дна позволит своевременно начать профилактические мероприятия и/или лечение, предотвращая дальнейшее прогрессирование ректоцеле.

Таким образом, результаты диссертационного исследования имеют высокую значимость как для дальнейшего развития фундаментальных представлений о механизмах формирования и прогрессирования ректоцеле, так и для совершенствования диагностических и лечебных подходов к данной нозологии в практическом здравоохранении.

Оценка содержания работы

Диссертация выполнена в традиционном стиле в виде монографии и занимает 177 страниц текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, содержащего 187 источников. Текст диссертации проиллюстрирован 24 таблицами и 39 рисунками, библиография включает 27 российских и 160 зарубежных публикаций. Работа написана грамотным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Во введении автор убедительно аргументирует актуальность темы исследования, посвященного улучшению исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих опущением задней стенки влагалища и ректоцеле. Четко

сформулированы цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы (первая глава) демонстрирует глубокое погружение автора в проблематику исследования. В нем подробно рассматриваются современные представления о патогенезе ректоцеле, факторах риска его развития, особенностях диагностики и существующих подходах к хирургическому лечению. Автор критически анализирует достоинства и недостатки различных методик хирургической коррекции ректоцеле, выявляя нерешенные вопросы и определяя перспективные направления дальнейших исследований.

Вторая глава содержит детальное описание материалов и методов исследования. Автор убедительно обосновывает дизайн исследования, критерии включения и исключения, подробно характеризует использованные клинико-лабораторные, инструментальные и патоморфологические методы, а также методы статистического анализа.

В третьей главе автор представляет результаты исследования медико-социальных характеристик и клинико-анамнестических данных женщин репродуктивного возраста с ректоцеле. На основании расчета отношения шансов определены наиболее значимые факторы риска развития ректоцеле, включая избыточную массу тела, рецидивирующие вагиниты, тяжелый физический труд, многоплодную беременность, хроническую констипацию, наследственную предрасположенность и особенности акушерского анамнеза.

Четвертая глава посвящена результатам патоморфологического и иммуногистохимического исследований мышц и фасций заднего компартмента тазового дна. Автор детально описывает морфологические изменения ректовагинальной фасции и лобково-прямокишечной мышцы при ректоцеле, включая прогрессирующий фиброз, разволокнение мышечных волокон, нарушенные архитектонику и целостность тканей. Особую ценность представляют результаты иммуногистохимического исследования, выявившие нарушение баланса компонентов внеклеточного матрикса и факторов его регуляции (MMP-1, TIMP-1, коллаген I и III типов).

В пятой главе автор научно обосновывает разработанную оригинальную методику перинеолеваторопластики с использованием двойной пликацией ректовагинальной фасции и приводит результаты оценки ее эффективности в сравнении с традиционной методикой. Представленные данные убедительно демонстрируют преимущества авторской методики по всем изученным параметрам, включая анатомо-функциональные результаты и частоту рецидивов.

Шестая глава представляет собой обстоятельное обсуждение полученных результатов, в котором автор обобщает и интегрирует данные предыдущих глав, сопоставляет их с результатами других исследователей, формулирует собственную концепцию патогенеза и хирургического лечения ректоцеле. Глава демонстрирует способность автора к критическому анализу и концептуальному осмыслению проблемы.

В заключении автор кратко резюмирует основные результаты работы, а выводы логично вытекают из полученных данных и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны и имеют несомненную ценность для практического здравоохранения.

Диссертационная работа Крестинина М.В. демонстрирует способность автора к постановке и решению актуальных научных задач, глубокому анализу и интерпретации полученных результатов. Работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость для совершенствования хирургического лечения опущения задней стенки влагалища и ректоцеле.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.

Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%. Научные выводы, положения и практические рекомендации сформулированы автором лично.

Личный вклад автора прослеживается на всех этапах исследования, включая планирование и проведение клинических, инструментальных и патоморфологических исследований, разработку оригинальной хирургической методики, статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. Особо следует отметить разработку и внедрение автором оригинальной

методики перинеолеваторопластики с использованием двойной пликацией ректовагинальной фасции, защищенной патентом RU 2781325 C1.

Автор лично выкопировал данные из 126 истории болезней пациенток с опущением задней стенки влагалища и ректоцеле на ретроспективном этапе, сформировал массив данных с учетом группы морфологического контроля (n=30), осуществлял курацию 76 пациенток с с опущением задней стенки влагалища и ректоцеле и группы морфологического контроля (n=30) на проспективном этапе, отвечал за достоверность первичных данных и осуществлял их анализ, а также интерпретацию полученных результатов.

По материалам диссертации опубликовано 10 обзорных и оригинальных статей в российских и зарубежных журналах, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, 3 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science.

Диссертационная работа Крестинина М.А. соответствует высокому уровню. Исследование аргументировано и логически завершено. Достоверность результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Крестинина М.А. на тему «Эффективность хирургического лечения опущения задней стенки влагалища и ректоцеле» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии — улучшение исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих опущением задней стенки влагалища и ректоцеле, является актуальным, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия в соответствии с пунктом 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет

Директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук (3.3.2. Патологическая анатомия), профессор

Демура Татьяна
Александровна

Ученый секретарь Ученого Совета ФГАОУ
ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова МЗ РФ,
профессор, д.м.н.

Воскресенская Ольга
Николаевна

«17» марта 2025г.