

ОТЗЫВ

официального оппонента, президента Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов, доктора медицинских наук, профессора Кузнецовой Ирины Всеволодовны о диссертации Котельниковой Надежды Александровны на тему: «Прогноз и профилактика рецидивирующей и атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность проведенного исследования

Гиперплазия эндометрия традиционно относится к заболеваниям, ассоциированным с возрастом. Действительно, заболеваемость у женщин в периоде репродуктивного расцвета невелика и составляет, по текущим данным, 6/100 000 женщин-лет. Тем не менее, именно в репродуктивном периоде жизни гиперплазия эндометрия предоставляет наибольшие сложности в диагностике и выборе метода терапии, поскольку радикальное хирургическое лечение неприемлемо для большинства пациенток, желающих осуществить свою детородную функцию.

Проблема диагностики гиперплазии эндометрия связана с недостатками преаналитического этапа отбора пациенток для проведения инвазивного обследования и получения образцов эндометрия, а также аналитического этапа интерпретации и описания патогистологических находок. Клинические проявления гиперплазии эндометрия не специфичны и далеко не всегда коррелируют с тяжестью патологического процесса. Методы получения материала из полости матки не могут гарантировать полного удаления эндометрия для патогистологического исследования. Ошибки в диагностике гиперплазии без атипии (доброкачественной гиперплазии), атипической гиперплазии и рака эндометрия встречаются даже среди опытных специалистов-патологов. Перечисленные факторы обуславливают

запоздалую и, к сожалению, часто неадекватную диагностику, что ведет к неправильному выбору терапии и увеличению риска неблагоприятных клинических исходов.

Таким образом, решение вопросов дифференциальной диагностики, прогноза рецидива, малигнизации и обоснование выбора терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста является своевременным и актуальным.

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

Научные положения, выдвинутые диссертантом, основываются на анализе результатов проспективного наблюдательного исследования 216 пациенток с гиперплазией эндометрия, из которых у 122 женщин была верифицирована гиперплазия эндометрия без атипии (доброкачественная гиперплазия), а у 94 женщин – атипическая гиперплазия.

Помимо рутинного клинико-лабораторного обследования, автор применил метод иммуногисто/цитохимического исследования биоптата эндометрия или аспирата полости матки с определением рецептора эстрогенов типа альфа, рецептора прогестерона типа А, маркера пролиферации Ki67, маркера апоптоза p53 и E-кадгерина. Для сравнения результатов была сформирована контрольная группа из 24 здоровых женщин, вступающих в программы ЭКО по причине мужского бесплодия. Общая продолжительность исследования составила 10 лет, что само по себе уникально для диссертационного исследования и подчеркивает его значимость.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Научная новизна исследования состоит, прежде всего, в том, что автором впервые был проведен сравнительный анализ панели иммуногистохимических параметров, включившей рецепторы стероидных гормонов, маркеры пролиферации и апоптоза, а также E-кадгерин, в сопоставлении с гистологической картиной эндометрия и

микробиологическим паттерном полости матки. В результате выявлены корреляции микробиоты, экспрессии рецепторов стероидных гормонов и морфологического статуса эндометрия.

Автором была разработана модель прогноза рецидивов доброкачественной гиперплазии эндометрия, риска сопутствующего рака при атипической гиперплазии эндометрия, вероятности онкологической трансформации эндометрия, а также прогноза наступления беременности после завершения лечения, основанная на анализе патогистологических, микробиологических и молекулярных параметров.

Научно обоснованы показания к назначению и выбор схемы гормональной терапии гиперплазии эндометрия с учетом лабораторных параметров и достижения клинически значимого исхода по наступлению беременности.

В практическом плане разработан и внедрен алгоритм комплексной диагностики и лечения гиперплазии эндометрия, включающий клиническую оценку, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Эффективность предложенного алгоритма подтверждена в процессе долгосрочного наблюдения пациенток. Сформированы критерии прогноза рецидива гиперплазии, онкологической трансформации эндометрия и возможности последующей реализации репродуктивной функции. Определены показатели, позволяющие выявить мишени для целенаправленного фармакологического воздействия на патологически измененные клетки с целью профилактики рецидивирования и малигнизации патологического эндометрия. Обоснованы схемы персонифицированной терапии гиперплазии эндометрия, включающую морфологическое восстановление эндометрия, позволяющие в дальнейшем пациенткам реализовать детородную функцию.

Предложенная методика дифференциальной диагностики и обоснования лечения может дополнить актуальные клинические рекомендации по гиперплазии эндометрия для врачей акушеров-гинекологов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 146 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, из которых 2 главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка используемой литературы и приложений. Работа иллюстрирована 5 таблицами, 15 диаграммами, 12 рисунками и схемами.

В 1-й главе дано теоретическое обоснование диссертационной работы. Обзор литературы написан хорошим, доступным для понимания проблемы языком. Собранные автором материалы проведенных ранее и опубликованных исследований, касающихся распространенности, особенностей патогенеза, дифференциальной диагностики лечения и профилактики гиперплазии эндометрия у женщин детородного возраста представляют анализ данных 213 литературных источников, включая 93 отечественных и 120 зарубежных публикаций за последние 15 лет.

Во 2-й главе представлен дизайн и этапы исследования, описаны и обоснованы критерии включения и невключения, а также исключения из групп исследования. Описаны методы диагностики и статистической обработки полученных результатов. Примененные методы диагностики являются современными, соответствуют поставленной цели и задачам, а методы статистической обработки адекватны дизайну исследования.

В 3-й главе приведена клиническая характеристика участниц исследования, выделены факторы риска, влияющие на развитие и течение гиперпластических процессов эндометрия, выполнена верификация диагноза, основанная на патогистологическом заключении, описаны параметры иммуногистохимического исследования и состав микробиоты содержимого полости матки.

Автором указано, что уровень половых стероидных гормонов в периферической крови у женщин с гиперпластическими процессами

эндометрия плохо коррелирует с эстрогенным статусом; при этом экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в гиперплазированной эндометрии ниже, чем в здоровой эндометрии женщин репродуктивного возраста. В то же время, для гиперплазии эндометрия характерно изменение соотношения эстрогеновых рецепторов типа альфа к прогестероновым рецепторам типа А в строме и железах эндометрия. При гиперплазии без атипии это соотношение меняется в сторону повышения экспрессии эстрогенов в железах, в то время как при атипической гиперплазии локальная гиперэстрогения регистрируется в стромальном компоненте эндометрия. Исследования Ki67 показали, что клеточная пролиферативная активность была наиболее выражена в железах женщин с атипической гиперплазией, при этом активность апоптоза, определяемая экспрессией p53, в железах эндометрия у этих женщин была наименьшая. Автором установлено, что экспрессия Е-кадгерина в железах эндометрия не имела статистически значимых различий у пациенток с различными формами гиперплазии эндометрии, хотя была снижена по сравнению с эндометрием у здоровых женщин.

В 4-й главе диссертантом предложены 4 схемы лечения, основанные на полученных результатах микробиологического, гистологического и иммуногистохимического исследования. Положительным клиническим исходом считалось наступление беременности после первой попытки ЭКО: по данному признаку достоверной разницы между подгруппами пациенток с атипической и доброкачественной гиперплазией получено не было.

В процессе лечения автором проводились повторные иммуногистохимические исследования эндометрия. Было отмечено, что в строме и железах эндометрия экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов существенно повышалась, приближаясь к значениям показателей контрольной группы. Однако в строме эндометрия у женщин с атипической гиперплазией соотношение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов оставалось меньше контрольных значений за счет низкой экспрессии

эстрогеновых рецепторов. В железах восстановление рецепторного аппарата проходило более успешно. Проллиферативная активность в строме и железах эндометрия (по показателям Ki67) у женщин с гиперплазией без атипии снижалась почти вдвое.

Следует отметить, что у пациенток с атипической гиперплазией показатели Ki67 не отличались статистически достоверно от значений в контрольной группе. Это может свидетельствовать о том, что при атипической гиперплазии важно не повышение пролиферативной клеточной активности, а дифференцировка и апоптоз клеток. Что касается маркера клеточного апоптоза p53, то уровень его экспрессии в строме и железах в динамике проводимого лечения повышался до нормальных показателей у всех пациенток, независимо от вида гиперплазии.

На основании анализа показателей экспрессии стероидных гормонов и маркеров клеточной пролиферации и апоптоза автором предложена диагностическая модель сопутствующего рака эндометрия при атипической гиперплазии. Модель характеризуется максимальной чувствительностью (100 %) и достаточно высокой специфичностью (77 %). Определение Е-кадгерина не представляет диагностическую ценность в плане прогноза малигнизации или возможности наступления беременности.

Анализируя клинически значимые исходы лечения в плане прогноза беременности, автор делает обоснованный вывод о преимуществе прогестагенов для терапии доброкачественной гиперплазии эндометрия и комбинации ЛНГ-ВМС с агонистами гонадолиберина для терапии атипической гиперплазии.

Выводы диссертационного исследования в полной мере отражают полученные данные и соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации изложены понятно и готовы для внедрения в повседневную деятельность акушеров-гинекологов. В целом, разработанный Котельниковой Н.А. дифференцированный подход к патогенезу и терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного

возраста может быть рекомендован для массового применения в клинической практике женских консультаций и профильных гинекологических стационаров.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 12 научных работ в журналах и сборниках статей всероссийских и региональных научно-практических конференций, из них 6 – в журналах, входящих в список ВАК РФ, а также оформлена программа ЭВМ №2024616789. Изложенные в публикациях результаты диссертационной работы были внедрены в практическую деятельность ряда медицинских и образовательных учреждений.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации

Автореферат содержит основные положения диссертационной работы и полностью ей соответствует.

Вопросы и замечания

Замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, за исключением отдельных стилистических погрешностей, которые не влияют на ценность полученных результатов и не меняют их суть.

Вопросы к диссертанту:

1. Может ли предложенная Вам диагностическая модель служить основой выбора конкретной схемы лечения у женщин с атипической гиперплазией эндометрия?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По своей актуальности, объему проведенных исследований и практической значимости диссертация Котельниковой Надежды Александровны «Прогноз и профилактика рецидивирующей и атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста» является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научно-

практической задачи – оптимизация дифференциальной диагностики, прогноза рецидива, малигнизации и обоснование выбора терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность и вносит определенный вклад в науку и практическое здравоохранение. Диссертационное исследование 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 от 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Официальный оппонент:

Президент НКО «Международная
ассоциация гинекологов, эндокринологов
и терапевтов»,
доктор медицинских наук,
профессор
25.02.2025



Кузнецова Ирина Всеволодовна

Подпись официального оппонента Кузнецовой И.В. заверяю

Генеральный директор
НКО «МАГЭТ»



Разумов Михаил Петрович

Адрес организации: 119270, г. Москва, вн.тер.г. Муниципальный округ
Хамовники, ул. 3-я Фрунзенская, дом 1, кв. 190. Тел.: +7 (916) 494-40-60;
e-mail: info@iaget.ru

С отзв. от 03.03.25

