

11	№ 1230/02-23-13
ЛИСТОВ	05 03 20 25
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
тел./факс +7(846) 37 -10-03	

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической ультразвуковой и функциональной диагностики факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Чечневой Марины Александровны о диссертации Котельниковой Н.А. 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 темы

Гиперпластические процессы эндометрия многие годы обсуждаются практикующими гинекологами, онкологами, репродуктологами и морфологами. С развитием методов УЗИ и технологическим прогрессом выявляемость гиперплазий эндометрия при нетипичных клинических проявлениях не снижается и составляет 5-6%. Диагностика гиперпластических процессов эндометрия не так проста, как может показаться на первый взгляд. Согласно проведенных нами исследований, толщина М-эхо, определяемая при ультразвуковом исследовании, не может использоваться в качестве единственного критерия патологии эндометрия, так как приводит к 54% несовпадений предварительного заключения и данных морфологического исследования. Использование комплексного подхода к ультразвуковой диагностике патологии эндометрия повышает точность диагностики на 20%, но не позволяет на данном этапе приблизиться к морфологической точности, что диктует необходимость поиска достоверных методов диагностики и изучения патогенеза.

На протяжении последних десятилетий неоднократно предлагались клиничко-морфологические и гистологические классификации изменений

эндометрия. Для проведения дифференциальной диагностики атипических процессов эндометрия предложено, помимо морфологического исследования, определение опухолевых биомаркеров, таких, как PTEN, PAX2 или MMR.

Все перечисленные усилия направлены, в основном, на оценку прогноза развития рака эндометрия, что безусловно очень важно, поскольку рак эндометрия занимает четвертое место по распространенности среди всех видов рака у женщин. По данным клинических рекомендаций Ассоциации онкологов России, за 20 лет этот показатель рака эндометрия вырос на 87,8%, средний темп прироста составил около 3% в год. За этот же период вырос на 55,2% и стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости, его уровень в 2018 г. составил 18,8 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста 2,18%.

Кроме того, развитие гиперплазии эндометрия оказывает прямое влияние на репродуктивные возможности женщин, особенно, если это касается позднего репродуктивного возраста. Бесплодие, обусловленное патологией эндометрия, и высокая частота неудач при использовании методов ВРТ у пациенток, имеющих в анамнезе гиперплазию эндометрия, вызывает необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на восстановление рецептивности эндометрия и устранению патологических связей, нарушающих процессы клеточного апоптоза, мешающих наступлению и вынашиванию беременности.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые проведен сравнительный анализ предложенной иммуногистохимической панели (ЭР, ПР, Ki67, p-53 и Е-кадгерин) маркеров, отвечающих за пролиферацию и процессы апоптоза эндометрия с гистологической картиной эндометрия и отдельными видами микробной флоры, присутствующей в полости матки, а также показано ее влияние на изменения рецепции эндометрия и его гистологический ответ.

Диссертантом впервые проведен прогностический анализ рецидивирования гиперплазии эндометрия, его онкологической трансформации и возможности наступления последующей беременности, основанный на сочетании гистологических, микробиологических и молекулярных показателей.

Автором обоснованы показания к выбору схемы терапии гиперпластического процесса, основанные на возможностях восстановления рецепторного аппарата эндометрия у женщин, планирующих беременность.

По результатам диссертационного исследования оформлена программа ЭВМ №2024616789: «Аппаратная программа для оценки риска развития гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста».

Результаты исследования обусловили их **практическую значимость**. Диссертантом предложен алгоритм сочетанной диагностики и лечения патологии, включающий панель ИГХ (ЭР, ПР, Ki67, p-53) и учитывающей локальную гиперэстрогению, обуславливающую формирование патологической пролиферации и снижающую прогноз наступления естественной беременности.

Автором сформированы теоретические 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.

Диссертантом обоснованы схемы персонифицированной терапии гиперплазии эндометрия, включающие морфологическое восстановление эндометрия, что позволяет в дальнейшем пациенткам реализовать детородную функцию.

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

Теоретическое обоснование выбора темы является результатом изучения и обобщения литературных данных по проблемам патогенеза, особенностей течения и прогнозов малигнизации гиперпластических процессов эндометрия.

Научные положения, выводы и рекомендации, приведенные в диссертационной работе, основаны на ретропроспективном анализе состояния 216 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. В основную группу вошли 122 женщины с гиперплазией эндометрия без атипии, в группу сравнения 94 пациентки с атипичической гиперплазией эндометрия. Обследование всех женщин, вошедших в группы сравнения, наблюдение за их состоянием здоровья проводилось автором в период с 2014 по 2024 год, осуществлялось с их письменного информированного согласия в соответствии с актуальными протоколами и стандартами. Дополнительно, с письменного добровольного согласия пациенток, всем было проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия. Контрольную группу составили 24 женщины со здоровым эндометрием, вступивших в программу ЭКО по причине мужского фактора.

Используемые методики, предложенные в работе доступны для стандартно оснащенных медицинских учреждений гинекологического профиля и воспроизводимы в любых профильных учреждениях.

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

В результате проведенных исследований автором подтверждено, что основными факторами риска развития гиперпластических процессов в репродуктивном возрасте являются соматические и гинекологические заболевания, способствующие развитию гиперэстрогемии.

Диссертантом показано, что для верификации диагноза и обоснования терапии женщинам, в дальнейшем планирующим беременность, помимо гистологического заключения, целесообразно комплексное исследование ИГХ панели, включающей ЭР- α , ПР-А, Ki-67 и p53, а также микробиоту полости матки. В процессе проведения диссертационного исследования автором установлено, что у женщин с атипической гиперплазией сохраняющиеся в процессе лечения изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, в сочетании с Ki67 и p53, увеличивают теоретический прогноз малигнизации с чувствительностью 100% и специфичностью 77,25% (площадь AUC=0,868).

Наиболее значимым результатом исследования считаю определение соотношения экспрессии маркеров клеточной активности стромы и желез эндометрия, различное в представленных группах. Именно этот фрагмент работы вскрывает звено патогенеза гиперпластических процессов эндометрия и диктует необходимость дальнейшего изучения.

Показано, что у женщин с гиперплазией без атипии присутствие микробной флоры в полости матки увеличивает прогноз рецидива патологии. Чувствительность модели составляет 100%, специфичность 80,20%, при площади AUC=0,917. Автором определено, что наиболее эффективным методом противорецидивного лечения гиперплазии эндометрия без атипии является применение прогестагенов, в то время как у женщин с атипической гиперплазией эндометрия более эффективна комбинация ЛНГ-ВМС с прогестагенами.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы, изложенные в диссертационной работе, могут дополнить актуальные клинические рекомендации по диагностике и лечению

гиперпластических процессов эндометрия и использоваться при формировании образовательных программ для студентов, ординаторов и врачей акушеров-гинекологов. Отдельные предложения по выбору и применению диагностических и лечебных мер могут быть использованы в лечебно-диагностической практике гинекологических учреждений.

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 146 страниц с приложением.

Во введении сформулированы 7 задач, в том числе Задача 1, по формулировке более относящаяся к дизайну, нежели к задачам исследования. Задача 2 излишня, т.к. это стандартные описания, представленные во всех учебных пособиях.

Диссертация выполнена на достаточном фактическом материале, что определило значимость полученных результатов.

В первой главе автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме (п. 1.1-1.3, с. 17-37). В этой главе диссертантом подробно изложен современный взгляд на этиопатогенез, современные подходы к диагностике и терапии гиперпластических процессов эндометрия.

Литературные данные об изменениях микробиоты у женщин с рецидивными формами гиперплазии и онкологической трансформацией эндометрия послужили отправными точками в построении анализа собственных данных.

Литературный обзор основан на анализе 213 источников из которых 93 отечественных и 120 зарубежных. Литература в основном представлена современными работами, опубликованными в последние 5 лет.

Во второй главе описаны методы, применяемые в исследования (п. 2.1-2.6, с. 45-52). Представлен дизайн исследования, подробно описаны критерии включения в группы сравнения и приведены методы исследования: иммунологического, гистологического, иммуногистохимического и микробиологического исследования. Указаны варианты проведения и интерпретации ультразвукового обследования. При проведении УЗИ не использованы возможности современного международного консенсуса по оценке эндометрия IETA, однако, учитывая длительность выполнения исследования, понятно, что на начальном этапе работы консенсус еще не был опубликован. Также приведены статистические методы обработки полученных результатов.

В этом разделе диссертации автор подробно характеризует выделенные группы женщин: основную группу, как было указано выше, составили 122 пациентки с гиперплазией эндометрия без атипии, 94 пациентки с атипической гиперплазией, контрольную группу составили 24 здоровые женщины, входящие в программу ЭКО по поводу мужского фактора бесплодия.

Замечания: В разделе не выделены группы рецидивирующей гиперплазии и малигнизации, в дальнейшем нет анализа этих групп.

Далее следует раздел собственных исследований. В третьей главе (3.1-3.3, с. 54-58) диссертантом описаны результаты клинического и лабораторного обследования, проведена верификация диагноза посредством сравнения УЗ и гистологического исследования, подробно изложены результаты микробиологического и иммуногистохимического исследования в сопоставлении с микробиологическими показателями. Подтверждена роль соматической патологии, хронических воспалительных заболеваний матки и придатков.

Микробиологические результаты обследования полости матки свидетельствуют о том, что у женщин с гиперплазией без атипии микрофлора полости матки представлена преимущественно условно - патогенными микроорганизмами, такими, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Parabacteroides*, а у женщин с атипической гиперплазией *Atopobium*, *Carnocytophaga* и *Staphilococcus epidermidis*.

При анализе иммуногистохимических исследований диссертантом показано, что у женщин с гиперплазией эндометрия имеется снижение экспрессии половых гормонов, наименьшие показатели регистрируются у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (в железах ЭР-α до $74,17 \pm 0,94$ баллов, ПР-А $139,5 \pm 1,05$ баллов; в строме $134,2 \pm 2,09$ и $112,65 \pm 1,79$ баллов), а соотношение ЭР-α/ПР-А в строме пациенток с атипической гиперплазией составляет $1,22 \pm 0,03$, что свидетельствует о локальной гиперэстрогении.

Наибольшую ценность проведенного исследования составляют именно результаты анализа экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у женщин с любой формой гиперплазии, уровень которых статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием.

Нарушения соотношения рецепторов к эстрогенам и гестагенам наряду с экспрессией гормональных рецепторов наглядно отображают дисфункцию стромы и железистого компонента эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Именно дисфункция стромы и желез эндометрия представляется наиболее важным фактором как развития гиперпластических процессов, так и возможного рецидива и процесса малигнизации, и представляет наиболее интересное направление для дальнейшего изучения патологического процесса.

Далее, в четвертой главе (4.1., 4.2, с. 74-78) диссертантом проведена оценка результатов лабораторных и инструментальных обследований в динамике лечения и после его окончания, приведены результаты прогностической выделенной панели ИГХ-маркеров.

Автором показано, что у женщин с атипической гиперплазией сохраняющиеся в процессе лечения изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, в сочетании с Ki67 и p53, увеличивают прогноз малигнизации с чувствительностью 100% и специфичностью 77,25% (площадь AUC=0,868). У женщин с ГЭ присутствие микробной флоры в полости матки увеличивает прогноз рецидива патологии. Чувствительность модели составляет 100%, специфичность 80,20%, при площади AUC=0,917.

Замечание по главе 4. Анализ случаев рецидивирующей гиперплазии и малигнизации недостаточен, нет характеристики ни микробиоты, ни экспрессии рецепторов у данных пациенток, что делает все расчеты прогноза теоретическими, не подкрепленными собственными данными.

Диссертантом предложено четыре схемы терапии гиперпластических процессов, направленных на восстановление рецептивности эндометрия и ассоциированными с полученными иммуногистохимическими и микробиологическими результатами обследования каждой конкретной женщины.

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

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ в научных журналах, сборниках материалов всероссийских и региональных научно - практических конференций, из них 6, входящих в актуальный перечень журналов, рекомендованных ВАК для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций; 6 – в материалах конференций различного уровня. Кроме того, оформлена программа ЭВМ: №2024616789

«Аппаратная программа для оценки риска развития гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста».

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации в полной мере соответствует представленной диссертации и отражает основные результаты исследования.

Вопросы и замечания.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет,

Замечания, представленные в отзыве не принципиальны, не влияют на научную и практическую ценность представленной диссертации.

Вместе с тем, имеется ряд вопросов:

1. Подтверждаются ли в вашей практике теоретические расчетные модели прогнозирования риска рецидива ГЭ?

2. В каких случаях, по вашему мнению, необходимо в реальной клинической практике рекомендовать пациенткам с ГЭ иммуногистохимическое исследование? Всем пациенткам? С атипической гиперплазией? С уже имеющимся рецидивом? Что должно служить показанием для расширения спектра обследования, обозначенного в клинических рекомендациях МЗ РФ?

Заключение

Диссертация Котельниковой Надежды Александровны на тему: «Прогноз и профилактика рецидивирующей и атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста» представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, выполненную лично автором и содержащую решение важной научно-практической задачи – дифференциальной диагностике и терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Котельниковой Надежды Александровны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. постановления Правительства РФ № 62 от 25.01.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Котельникова Надежда Александровна достойна ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология д.м.н., профессор кафедры клинической ультразвуковой и функциональной диагностики факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»



Чечнева Марина Александровна

Подпись д.м.н., профессора кафедры клинической ультразвуковой и функциональной диагностики факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Чечневой Марины Александровны заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
д.м.н., профессор



Наталья Федоровна Берестень

« 24 февраля »

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт» им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2, тел.: 8 (499) 674 07 09, адрес эл. почты: moniki@monikiweb.ru, адрес официального сайта организации <https://monikiweb.ru>

с отзывом ознакомлена 05.03.25