

11 № 1230/02-23-15
листов 10 03 20 25
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Самарский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
тел./факс +7(846) 374-10-03

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., доцент Мирзаев К. Б.



ОТЗЫВ

ведущей организации – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Котельниковой Надежды Александровны на тему: «Прогноз и профилактика рецидивирующей и атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Котельниковой Надежды Александровны посвящена актуальной проблеме современной гинекологии – оптимизации дифференциальной диагностики, прогноза рецидива, малигнизации и обоснование выбора терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность.

Гиперплазия эндометрия - это патология матки, при которой морфологические изменения происходят в клетках эндометрия и является предшественником наиболее распространенной гинекологической злокачественной опухоли в развитых странах - рака эндометрия. В связи с чем вопросы профилактики, лечения и прогноза малигнизации гиперплазий эндометрия широко обсуждаются в научном сообществе.

Гиперпластический процесс эндометрия является следствием, а не причиной сложных иммунно-эндокринных трансформаций женского организма, причины которых разнообразны и не всегда дифференцированы.

В актуальных клинических рекомендациях тактика ведения женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия заключается в хирургическом лечении и назначении препаратов прогестерона.

Вместе с тем, указанное лечение не гарантирует отсутствия рецидива заболевания, а длительность назначаемых препаратов и их состав в большинстве случаев, носит интуитивный характер и основывается на клиническом опыте врача. Кроме того, особое значение имеют перспективы дальнейшей репродукции, особенно у женщин с атипичными формами гиперплазий эндометрия.

Все вышеизложенное является основанием для поиска новых подходов к профилактике и прогнозу течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста, определяет практическую значимость и актуальность проведенного исследования.

Научная новизна исследования

Проведен сравнительный анализ предложенной ИГХ панели (ЭР, ПР, Ki67, p-53 и E-кадгерин) маркеров, отвечающих за пролиферацию и процессы апоптоза эндометрия с гистологической картиной эндометрия и отдельными видами микробной флоры, присутствующей в полости матки. Показано влияние микробной флоры на изменения рецепции эндометрия и его гистологический ответ.

Впервые проведен прогностический анализ рецидивирования ГЭ, онкологической трансформации эндометрия и возможности наступления последующей беременности, основанный на сочетании гистологических, микробиологических и молекулярных показателей.

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

По результатам диссертационного исследования оформлена ЭВМ программа «Аппаратная программа для оценки риска развития гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста», № 2024616789. Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации, выносимых на защиту.

Практическая значимость полученных результатов

Полученные в результате выполнения диссертационной работы Котельниковой Н.А. сведения, позволили разработать и внедрить 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. Диссертантом сформированы критерии прогноза рецидива гиперплазии, онкологической трансформации эндометрия и возможности последующей реализации репродуктивной функции. Автором 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.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и статистически значимы. Диссертантом четко сформулирована цель работы: оптимизация дифференциальной диагностики, прогноза рецидива, малигнизации и

обоснование выбора терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность.

Определенные автором семь задач сформулированы корректно и направлены на последовательное и логичное достижение поставленной цели.

Применение современных статистических методик и анализ значительного числа анамнестических и клинико-лабораторных показателей позволило диссертанту получить значимые для науки и практики результаты.

Диссертационное исследование включало три этапа, которые проводились параллельно: на первом этапе было проведено ретроспективное когортное исследование показателей у женщин с гиперплазией эндометрия, которые были распределены на 2 группы сравнения – с гиперплазией без атипии (122 женщины) и атипической гиперплазией (94 женщины). В контрольную группу были включены 24 женщины со здоровым эндометрием, входящие в протоколы ЭКО с мужским фактором бесплодия.

Второй этап представлял собой нерандомизированное открытое проспективное исследование «случай-контроль» с оценкой лабораторных (ИГХ, УЗИ, бактериологических) и клинических показателей до и после проведенного патогенетического лечения (через 3 и 6 месяцев).

На третьем этапе проведена оценка динамических и окончательных результатов проведенного лечения женщин, входящих в исследование. Длительность наблюдения до 2 лет или до наступления беременности.

Предложены дополнения к клиническим рекомендациям по диагностике и обоснование терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте.

Количество и численность групп наблюдения, выбор использованных методов исследования позволяют сделать заключение, что в методологическом отношении представленная работа современна и достоверна. Использование при анализе собранного материала современных методов математической статистики позволило выявить ряд закономерностей, имеющих прогностическое значение.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют поставленным задачам.

Диссертационная работа представлена в виде рукописи на 138 страницах машинописного текста, включают введение, 4 главы, в том числе 2 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, описание перспектив развития темы, библиографический список и приложения. Текст написан хорошим литературным языком, читается с интересом. Диссертация содержит 5 таблиц и 15 диаграмм, 12 рисунков и схем. Библиографический список содержит 213 источник, из них 93 отечественных и 120 зарубежных авторов.

Автореферат полностью соответствует диссертационной работе и в полной мере отражает основные результаты, научные положения, выводы и практические рекомендации.

Лаконичное изложение материала, графическая демонстрация которого представлена рисунками, делает возможным полное представление о методологии диссертационного исследования, обосновании его дизайна, принципах формирования клинических групп, отбора методов исследования.

Результаты исследований изложены в соответствии с формулировкой задач, направленных на достижение поставленной цели. Научные положения, выводы и практические рекомендации точно соответствуют диссертационному исследованию.

Автором вместе с научным руководителем проведена работа по определению цели, задач, этапов и методов исследования, научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Диссертант изучила состояние проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы, самостоятельно провела отбор пациенток, оценку клинической документации, ультразвуковые исследования и статистическую обработку материала.

Достоверность полученных диссертантом результатов определяется использованием достаточного количества современных методов исследования, применением критериев доказательной медицины, современными методами статистического анализа.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Основные результаты диссертационной работы имеют большое практическое значение для здравоохранения и внедрены в работу ряда медицинских и образовательных учреждений: в учебный процесс на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в лечебно-диагностическую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной медицинский центр Династия», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 3», ООО «Международная Биоклиника».

В дальнейшем, разработанный диссертантом дифференцированный подход к профилактике, патогенезу и терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста может быть рекомендован для массового применения в клинической практике женских консультаций, гинекологических стационаров и клиник. Предложения, содержащиеся в диссертационном исследовании, могут быть включены в клинические рекомендации, регламентирующие оказание медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия.

Основные положения диссертационной работы Котельниковой Надежды Александровны следует рекомендовать к использованию в педагогическом процессе в медицинских ВУЗах, предусмотреть их

использование в рабочих программах и учебно-методических комплексах преподавания дисциплины «Акушерство и гинекология» и «Ультразвуковая диагностика» для студентов, клинических ординаторов и врачей, повышающих квалификацию на соответствующих факультетах. Кроме того, полученные результаты могут служить научно-практической базой для дальнейших исследований.

Наиболее значимыми являются следующие результаты исследования:

1. У женщин репродуктивного возраста факторами риска развития гиперпластического процесса эндометрия являются состояния, оказывающие влияние на синтез половых гормонов и рецептивность эндометрия, а именно: метаболический синдром, сопровождающийся висцеральным ожирением, гипертонией и инсулинорезистентностью, диагностированный у 56,5 % женщин в I группе сравнения и 44,7 % во II группе сравнения; стеатогепатоз – у 15,6 % и 15,9 % пациенток соответственно; гипотиреоз – у 24,6 % и 28,8 %. В структуре гинекологической патологии ведущие места занимают хронические воспалительные заболевания матки и придатков (у 38,3 % женщин в I группе сравнения и 41,8 % во II группе сравнения), кистозные изменения яичников (фолликулярные кисты или мультифолликулярные изменения в яичниках) – у 27,7 % и 33,6 % пациенток, миома матки, полипы эндометрия, аденомиоз – у 63,8 % и 52,5 % соответственно.
2. Специфические ультразвуковые различия между ГЭ и АГЭ в «серой шкале» В-режима отсутствуют. Для гиперплазии эндометрия характерно отсутствие васкуляризации в режиме ЦДК, утолщение эндометрия, не соответствующее фазе менструального цикла (до 10–15 мм в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла).
3. У женщин с ГЭ микрофлора полости матки наиболее часто представлена условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Parabacteroides*, а у женщин с АГЭ – *Atopobium*, *Carnocytophaga* и *Staphylococcus epidermidis*. У женщин с АГЭ наличие

в полости матки микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры в концентрациях, превышающих нормальные значения, способствует малигнизации.

4. У женщин с гиперплазией эндометрия отмечается снижение экспрессии половых гормонов, наименьшие показатели регистрируются у пациенток с АГЭ (в железах ЭР-α до 74,17(0,94) балла, ПР-А – 139,5(1,05) балла; в строме – 134,2(2,09) и 112,65(1,79) балла), а соотношение ЭР-α/ПР-А в строме пациенток с АГЭ составляет 1,22, что свидетельствует о локальной гиперэстрогении.
5. Пролиферативная активность клеток стромы у женщин с АГЭ не имела статистических различий с показателями группы контроля – 22,05(0,26) % против 22,92(1,54) % ($p = 0,357$), в то время как уровень экспрессии Ki67 в железах достигал 43,85(1,46) балла (в контрольной группе – 31,36(2,87) балла, $p = 0,0003$).
6. Экспрессия p53 в строме нормального эндометрия составляла 32,67(1,04) балла, в железах – 32,08(0,59) балла, соотношение 1:1. У пациенток с ГЭ в строме показатель экспрессии p53 составлял 23,12(0,36) балла, в железах – 11,24(0,22) балла (соотношение 2:1). В эндометрии женщин с АГЭ экспрессия p53 была еще ниже и составила в строме 14,02(0,26) балла, в железах – 10,38(0,284) балла (1,5:1). Показатель экспрессии Е-кадгерина у пациенток с ГЭ и АГЭ не имела статистически значимой разницы и составила 1,33(0,04) балла и 1,29(0,047) балла соответственно.
7. У женщин с АГЭ сохраняющиеся в процессе лечения изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в сочетании с экспрессией Ki67 и p53 увеличивают риск малигнизации, чувствительность модели – 100 %, специфичность – 77,25 % (площадь AUC = 0,868). У женщин с ГЭ присутствие патогенной микробной флоры в полости матки увеличивает риск рецидива патологии. Чувствительность модели составляет 100 %, специфичность 80,20 %, площадь AUC = 0,917.

8. Прогноз наступления беременности у женщин, получающих терапию прогестагенами, благоприятный ($AUC = 0,741$), чувствительность модели составляет 79,55 %, специфичность 65,0 %.
9. При применении 2-й схемы лечения (прогестагены + антибактериальная терапия) у женщин с патогенной микробиотой и гистологически подтвержденным эндометритом прогностическая модель имеет чувствительность 81,82 %, специфичность 67,5 %, площадь $AUC = 0,753$, а при применении 3-й схемы лечения (комбинация ЛНГ-ВМС с ГнРг) площадь $AUC = 0,756$, чувствительность модели составляет 88,64 %, специфичность 58,33 %.

По материалам диссертации опубликованы 12 печатных 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 ЭВМ программа «Аппаратная программа для оценки риска развития гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста», № 2024616789.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Котельниковой Надежды Александровны на тему «Прогноз и профилактика рецидивирующей и атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи современной медицины – прогноз развития, обоснование выбора терапии, профилактика рецидива и малигнизации 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 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого

постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор Котельникова Надежда Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Котельниковой Надежды Александровны на тему «Прогноз и профилактика рецидивирующей и атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста» обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 27/02 от 22.02. 2025 г.

Юпатов Евгений Юрьевич

доктор медицинских наук,

доцент, заведующий

кафедрой акушерства и гинекологии

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Юпатов

Подпись руки доктора медицинских наук, доцента Юпатова Евгения

Юрьевича удостоверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна

C