

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор по научной работе ФГБОУ ВО МГМСУ

им. А.И. Евдокимова Минздрава России

к.и.н., Е.А. Вольская

« 04 » сентября 2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Свиридовой Наталии Ивановны на тему: «Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: прогнозирование и оптимизация методов профилактики и лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин данного возраста [М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, Леваков С.А., 2017, И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, 2017].

Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией гиперпластических процессов эндометрия к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномичных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, Леваков, 2016, В.Е. Радзинский, 2016, Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, 2015].

По данным обращаемости частота гиперплазии эндометрия варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30%, существенно увеличиваясь к периоду возрастных гормональных перестроек [В.Е. Балан, 2015, М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, 2017].

Имея неодинаковую степень развития, гиперпластические процессы эндометрия нередко становятся благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и рака эндометрия [М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, 2014].

Вопрос о риске развития злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия остается открытым.

Несмотря на то, что гиперпластические процессы эндометрия рассматриваются в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки.

С современных позиций гиперплазия эндометрия рассматривается как полиэтиологический патологический процесс, развитию и прогрессированию которого могут способствовать множество разнообразных причин [С.А. Леваков, 2016, О.В. Лысенко, 2014, И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, 2017, В.Е. Радзинский, 2016, Г.Е. Чернуха, 2015, OzdemirS., BatmazG., 2015].

В настоящее время отсутствует единство во взглядах на пусковые патогенетические моменты пролиферативных процессов в эндометрии, что обуславливает эмпиричность лечебных мероприятий и отсутствие определенной тактики в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии. Рецидивирующие маточные кровотечения, онкологическая настороженность при длительно существующих пролиферативных процессах на фоне сопутствующей патологии, диктуют необходимость применения более активной тактики ведения данного контингента больных [В.Е. Балан, 2015, И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, 2017, Г.Е. Чернуха, 2015].

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, новых методов диагностики и терапии ГПЭ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения. Создание адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия, а также разработка единых протоколов обследования, профилактики и лечения данной патологии позволит оптимизировать тактику ведения пациенток с пролиферативными изменениями в эндометрии.

Целью настоящего исследования автор ставит оптимизацию тактики ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода и разработку алгоритма прогнозирования, дифференцированной профилактики и лечения данной патологии на основе выявленных особенностей параметров аутоиммунитета.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

В диссертационной работе Свиридовой Наталии Ивановны впервые изучена и проанализирована структура и распространенность гиперпластических процессов эндометрия у женщин г. Волгограда и Волгоградской области в современных условиях в период менопаузального перехода; впервые изучено состояние аутоиммунитета у

пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода и определена возможность использования уровня профилей аутоантител для дифференцированного подхода к прогнозированию, профилактике и лечению данной патологии; впервые установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами гиперпластических процессов эндометрия, характеризующееся дисбалансом его показателей (снижение профилей аутоантител к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей аутоантител к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), что позволило использовать определение статуса аутоиммунитета для прогнозирования развития гиперпластических процессов эндометрия; впервые установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей аутоантитела к двуспиральной ДНК при впервые выявленной гиперплазии эндометрия и уровнем профилей аутоантител при рецидивирующей гиперплазии эндометрия, что позволило использовать определение уровня профилей аутоантител к двуспиральной ДНК, являющейся маркером апоптоза, в качестве маркера прогнозирования рецидивирования гиперпластического процесса в эндометрии; впервые обоснован дифференцированный подход к выбору тактики ведения больных с впервые выявленной гиперплазией эндометрия на основании выявленных особенностей экспрессии PR и среднего содержания профилей аутоантител к двуспиральной ДНК; впервые обоснован дифференцированный подход к выбору объема хирургического лечения на основании выявленных особенностей функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы и среднего содержания профилей аутоантител к двуспиральной ДНК; впервые выявлен дефицит профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 и избыток профилей аутоантител к коллагену у пациенток, с простой или комплексной гиперплазией эндометрия без атипии в сочетании с хроническим эндометритом, имеющих нарушения менструального цикла по типу обильных менструальных или межменструальных кровотечений; впервые установлены сильные корреляционные связи между дефицитом содержания аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03, избытком профилей аутоантител к коллагену и длительностью кровотечения, что позволило использовать определение содержания профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест в качестве биомолекулярных маркеров развития аномальных маточных кровотечений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия; впервые выявлено достоверное повышение среднего содержания профилей аутоантитела к Fc-фрагменту, а также статистически значимое повышение среднего содержания профилей аутоантител к SPR-06 и коллагену у пациенток, имеющих сочетание простой или комплексной гиперплазией эндометрия, что позволило нам использовать их в качестве маркеров морфофункциональной недостаточности эндометрия; впервые выявлено повышение среднего содержания профилей аутоантител к инсулину в группах больных с простой или комплексной гиперплазией эндометрия без атипии, имеющих нейробленно-эндокринные нарушения. Это позволило обосновать дифференцированный подход к вторичной профилактике гиперпластических процессов эндометрия в период

менопаузального перехода; впервые разработан двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у пациенток, имеющих сочетание простой или комплексной гиперплазией эндометрия без атипии с хроническими воспалительными изменениями в эндометрии (Патент РФ №2607590 «Способ лечения хронического эндометрита», государственная регистрация 10.01.2017); впервые на основе показателей относительных рисков разработана бальная шкала, отражающая степень риска развития и прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия. Впервые разработан и научно обоснован алгоритм прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению гиперпластических процессов эндометрии в период менопаузального перехода и проведена оценка его клинической эффективности.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Автором существенно расширены и углублены представления о роли гормональных, метаболических, локальных морфофункциональных нарушениях (особенности состояния микробиоты эндометрия, дисфункциональные изменения Th-1 клеточного иммунного ответа, морфологические особенности эндометрия, дисбаланс стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия, нарушение клеточного гомеостаза – дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза), а также дисфункции аутоиммунного статуса в патогенезе развития ГПЭ в ПМП. Это позволило разработать алгоритм прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в ПМП.

Проведение дифференцированного подхода к консервативной терапии у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода привело к развитию атрофии эндометрия в 95,5% случаев, в то время как в группе сравнения – у 79,6% пациенток, что позволило повысить эффективность лечения на 15,9%. Проведение дифференцированного подхода к выбору хирургического вмешательства привело к отсутствию пролиферативных изменений в эндометрии у 94 (97,9%) пациенток, при этом у каждой пятой обследуемой группы сравнения (26,6%) через 6 месяцев после абляции эндометрия выявлены изменения, морфологически верифицированные как ПГЭ без атипии в 18,8% и КГЭ без атипии в 7,8% случаев. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ составила 98,8%, в то время как ее отсутствие привело к развитию ГПЭ у пациенток группы риска в 34,3% случаев, что позволило повысить эффективность профилактики развития ГЭ в 1,5 раза. Эффективность дифференцированного подхода к вторичной профилактике ГПЭ составила 94,4%, в то время как в группе сравнения – 74,4%, что позволило снизить число рецидивов ГЭ в 4,6 раза у пациенток, получавших консервативное лечение, и в 6,3 раза в группе больных, подвергшихся хирургическому вмешательству, а также провести своевременное оперативное лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

Автореферат и 60 опубликованных научных работ (в том числе 17 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ) полностью отражают содержание выполненных исследований.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ВЫВОДОВ

Соискателем использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Объем экспериментального материала включает достаточное количество наблюдений (580 пациенток с морфологически верифицированной гиперплазией эндометрия, 120 больных с морфологически неподтвержденной гиперплазией эндометрия, и 60 условно здоровых женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода, обратившихся для подбора контрацепции). Результаты исследования грамотно обработаны с помощью методов вариационной статистики и выполнены с использованием программы Microsoft Excel, а также статистического пакета STATGRAPHICS. Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов.

Материалы диссертационной работы изложены стилистически грамотно ясным литературным языком на 387 страницах машинописного текста и включают следующие основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 310 источников: 167 отечественных и 143 иностранных. Работа иллюстрирована 91 таблицей, 23 рисунками и 6 схемами.

На всех этапах диссертационной работы автором проведен логический анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Стил и манера изложения материала свидетельствуют об эрудиции автора свободном ориентировании в специальности.

НЕДОСТАТКИ РАБОТЫ

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В тексте имеются незначительные оформительские погрешности, которых не лишена любая творческая работа. Однако, несмотря на положительную оценку диссертационной работы, имеется ряд уточняющих вопросов:

1. Согласно результатам Вашего исследования, частота выявления сочетанных форм гиперпластических процессов эндометрия (ПГЭ или КГЭ в сочетании с хроническим эндометритом, а также полипов эндометрия, в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, в течение

последних лет увеличилась практически в два раза. Как Вы считаете, чем это обусловлено?

2. Каковы, на Ваш взгляд, перспективы дальнейших научных исследований в области изучаемой Вами проблемы?

КОНКРЕТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Полученные результаты диссертационной работы должны послужить основой для дальнейшего научного поиска.

Практические рекомендации уже используются в работеженских консультациях Центрального, Советского и Тракторозаводского районов г. Волгограда, женской консультации ГБУЗ «ГКБ №1 имени С.З. Фишера» г. Волжского, гинекологических отделений ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7» г. Волгограда, Клиники №1 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2» г. Волгограда, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3» г. Астрахани, ГАУЗ «Перинатальный центр» г. Энгельс. Материалы диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов, аспирантов и слушателей кафедры акушерства и гинекологии ФУВ, а также кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и могут быть рекомендованы к использованию в других ВУЗах.

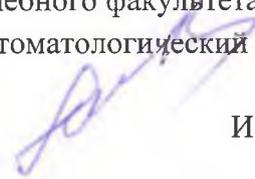
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Свиридовой Наталии Ивановны: «Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: прогнозирование и оптимизация методов профилактики и лечения», выполненная по специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология, является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалифицированным трудом, в которой автор решает актуальную научную проблему гинекологии – профилактика развития, прогрессирования и рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия, что можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное социально-экономическое значение. По актуальности, глубине, объему проведенных исследований и научно-практической значимости диссертация Свиридовой Наталии Ивановны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ (в редакции от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология.

Диссертация Свиридовой Наталии Ивановны: «Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: прогнозирование и оптимизация методов профилактики и лечения», а также отзыв на нее, обсуждены на совещании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Протокол № 12 от « 29 » 06 2018 г.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор


И.Б. Манухин

шифр специальности: 14.01.01. – Акушерство и гинекология
Раб.тел.: +7 (499) 178-28-31; E-mail: msmsugyn@mail.ru

Адрес организации: 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20,
стр. 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова Минздрава России;
тел: +7 (495) 609-67-00 /факс +7 (495) 657-94-56; E-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись д.м.н, профессора И.Б. Манухина «заверяю».
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
д.м.н., профессор


Ю.А. Васюк

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**по диссертации Свиридовой Натальи Ивановны на тему:
«Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе:
прогнозирование и оптимизация методов профилактики и лечения»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Адрес организации	127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
Контактный телефон (с кодом)	+7 (495) 609-67-00 / факс +7 (495) 657-94-56
Адрес электронной почты	msmsu@msmsu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Ректор – Янушевич Олег Олегович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор
Сведения о составителе отзыва	Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, д.м.н., профессор Манухин Игорь Борисович
Основные работы сотрудников кафедры акушерства и гинекологии	1. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. / 4-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 304 с. 2. Сочетанные доброкачественные гиперплазии матки. Рациональный лечебный подход / Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 2. С. 51-55. 3. Особенности состояния эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями / Гулиева В.Н., Биштави А.Х., Костин А.Ю., Иванов А.Е., Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. - №1. – С. 12-14. 4. Морфологические изменения эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями / Биштави А.Х., Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. - №4. – С. 65-66. 5. Миома матки в сочетании с эндометриозом и гиперплазией эндометрия. Как лечить? / Тихомиров А.Л., Манухин И.Б.,

	<p>Сарсания С.И. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. №3. С. 76-78.</p> <p>6. Компьютерная морфометрия: опыт изучения клинической значимости при предраке эндометрия / Биштави А.Х., Горных О.А., Каниболоцкий А.А., Табакман Ю.Ю., Манухин И.Б. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2014. №1. С.74-77.</p> <p>7. Результаты компьютерной морфометрии при гиперплазии эндометрия / Табакман Ю.Ю., Каниболоцкий А.А., Биштави А.Х., Горных О.А., Самойленко В.В., Гулиева В.Н., Гоголадзе Х.Т., Чиковани Н.Г. // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. Т. 7. №4. С. 11-14.</p> <p>8. Гиперплазия эндометрия и эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN): оценка диагностической значимости компьютерной морфометрии / Табакман Ю.Ю., Манухин И.Б., Солопова А.Г., Каниболоцкий А.А., Биштави А.Х., Горных О.А., Самойленко В.В. // Гинекология. 2013. Т. 15. № 3. С. 26-28.</p> <p>9. Безопасное лечение и профилактика прогрессирования сочетанных доброкачественных гиперплазий основных гормонально зависимых тканей женщин (обзор литературы) / Тихомиров А.Л., Бетаева А.Е. // Гинекология. 2013. Т. 15. №1. С. 52-55.</p> <p>10. Компьютерная морфометрия: оценка клинической значимости при гиперплазии эндометрия / Биштави А.Х., Табакман Ю.Ю., Манухин И.Б. // Проблемы репродукции. 2013. № 6. С. 18-21.</p>
--	---

Проректор по научной работе
 ФГБОУ ВО «Московский государственный
 медико-стоматологический университет
 имени А.И. Евдокимова» Минздрава России
 к.и.н.



Е.А. Вольская

16/05 2018.