

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Овсянниковой Тамары Викторовны на диссертационную работу

Свиридовой Наталии 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

Актуальность темы исследования.

Принимая во внимание тенденцию гиперпластических процессов эндометрия к длительному, рецидивирующему течению, отсутствие специфических, патогномоничных симптомов, а также сложность дифференциальной диагностики и выбора методов лечения, актуальность темы исследования Свиридовой Наталии Ивановны очевидна.

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. Имея неодинаковую степень развития, гиперпластические процессы эндометрия нередко становятся благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и рака эндометрия.

Патогенез гиперпластических процессов эндометрия характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (нейроэндокринных, метаболических и иммунных) и локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия), а также участием биологически активных веществ, факторов роста, маркеров пролиферации и апоптоза и т.д.

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 данной патологии у женщин в период менопаузального перехода, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии. Несмотря на длительную историю консервативного лечения гиперплазии эндометрия, до настоящего времени не представлены результаты метаанализа эффективности различных видов гормонотерапии, что, вероятно, связано с отсутствием хорошо спланированных рандомизированных исследований, выполненных по стандартным протоколам.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, новых методов диагностики и терапии гиперпластических процессов эндометрия, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения.

Это дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации, является актуальной, а ее решение позволит более объективно подходить к вопросам диагностики, профилактики и лечения ГПЭ в период менопаузального перехода.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Широкая эрудиция диссертанта в ряде смежных областей – иммунологии, эндокринологии, гистобиохимии и микробиологии позволили автору на стыке научных дисциплин перейти к новому знанию, заключающемуся во включении в научный оборот новых выводов и положений. Этому важному результату способствовали правильно

выбранные теоретический и эмпирический материал и верные методологические подходы.

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 MicrosoftExcel, а также статистического пакета STATGRAPHICS. Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов.

Научная новизна исследования.

Диссертационное исследование отличается научной новизной и отражает запросы практического здравоохранения. Автором 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 нейробменно-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.

Следует согласиться с содержанием основных положений диссертации, выносимых на защиту. Особенно хотелось бы отметить авторскую попытку системного подхода к решению проблемы гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода, развитие которых обусловлено формированием патологической функциональной системы, характеризующейся сложными патофизиологическими процессами,

развивающимися на центральном и периферическом уровнях, обладающих взаимоусугубляемыми свойствами, образуя замкнутый «порочный круг».

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики.

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.

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.

Таким образом, на основании проведенных исследований практическому здравоохранению автором предложен алгоритм дифференцированного подхода к профилактике и лечению гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.

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

Оценка содержания диссертации.

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.

Первая глава диссертационного исследования (обзор литературы) посвящена современному состоянию проблемы гиперпластических

процессов эндометрия в период менопаузального перехода: особенностям этиологии и патогенеза гиперплазии эндометрия, а также ее профилактике и лечению.

Вторая глава отражает материалы и методы исследования. Диссертационная работа основана на изучении достаточного клинического материала (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). Объемы выборок являются репрезентативными. Клиническая часть работы проведена в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования. Для повышения эффективности рандомизации автором применялся метод стратификационной (послойной) рандомизации.

Третья глава посвящена прогнозированию развития гиперпластических процессов эндометрия. Соискателем проводится изучение факторов риска развития гиперплазии эндометрия и расчет показателей относительных рисков, что позволило впервые разработать балльную шкалу, отражающую степень риска развития и прогрессирования ГПЭ.

В четвертой главе отражены особенности клинического течения неатипических форм гиперпластических процессов эндометрия: простой и комплексной гиперплазии эндометрия, а также простой и комплексной гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом. Соискателем подробно изучены особенности метаболических процессов у обследуемых пациенток, проведена оценка функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы, инфекционного и цитокинового статуса, а также проведено исследование особенностей экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам, экспрессии маркеров клеточной пролиферации и апоптоза. Кроме того, автором оценена

значимость состояния аутоиммунитета для прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ эндометрия у женщин в период менопаузального перехода; сопоставлена морфологическая структура эндометрия с особенностями аутоиммунного ответа. На основании результатов исследований, Свиридовой Н.И. разработан алгоритм дифференцированного подхода к профилактике и лечению гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.

В пятой главе проводится клиническая апробация разработанного метода.

Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы, полностью вытекают из полученных фактов и достоверны, так как опираются на результаты анализа обширного статистического материала и существующую теоретико-методологическую базу

Заключение

Диссертационная работа Свиридовой Наталии Ивановны: «Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: прогнозирование и оптимизация методов профилактики и лечения» является законченным, оригинальным, 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 требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции

постановлений правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктивной медицины факультета
повышения квалификации медицинских
работников медицинского института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет дружбы
народов» Министерства образования и науки
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

(специальность: 14.01.01 –
Акушерство и гинекология)

Овсянникова Тамара Викторовна

Подпись д.м.н., проф. Т.В. Овсянниковой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Российский
университет дружбы народов» Министерства
образования и науки Российской Федерации
профессор



Савчин Владимир Михайлович

117198, г. Москва,

ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Телефон: 8(495) 434-53-00; E-mail: rector@rudn.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации Свиридовой Наталии Ивановны на тему: «Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: прогнозирование и оптимизация методов профилактики и лечения» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Фамилия, имя, отчество официального оппонента	Год рождения, Гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (шифр специальности)	Ученое звание	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы по теме диссертационного исследования соискателя
Овсянникова Тамара Викторовна	8 июля 1946 г. Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (Москва). Профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников	Доктор медицинских наук; 14.01.01- Акушерство и гинекология	Профессор по кафедре 14.01.01 - Акушерств и гинекология	14.01.01 Акушерство и гинекологи	1. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Функциональный потенциал эндометрия у больных с гиперпластическими процессами слизистой тела матки в сочетании с хроническим эндометритом.// Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.2012. т.10. № 6. с.22-25. 2. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии в перименопаузе // Гинекология, 2014, №3, т.3, 26-29. 3. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Женщина после 40 лет: как сохранить здоровье //Лечение и профилактика. 2016. №2(18).с.62-64. 4.Овсянникова Т.В., Матюхина Е.Г. Сложности простой гиперплазии //Status Praesens. 2016. № 4 (33). 110-116. 5. Овсянникова Т.В. Поздний

		медицинского института				репродуктивный и перименопаузальный периоды: факторы риска нездоровья женщины//Status.Presens.2017.№2(38).с. 47-51. 6. Гинекология. Национальное руководство /Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Радзинский В.Е., Овсянникова Т.В. и др.// Москва. ГЭОТАР-Медиа.2017. (2-е издание).
--	--	------------------------	--	--	--	--

Официальный оппонент: профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

Овсянникова Тамара Викторовна

Проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации доктор философских наук, профессор

Кирабаев Нур Серикович

Подпись д.м.н., проф. Т.В. Овсянниковой заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов"
Министерства образования и науки Российской Федерации доктор физико-математических наук, профессор



Савчин Владимир Михайлович

117198 г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д.6.
телефон: 8(495) 434-53-00;
E-mail: rector@rudn.ru

16.05.2018