

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК,
ПРОФЕССОРА БАЛАН ВЕРЫ ЕФИМОВНЫ
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

Гиперпластические процессы эндометрия представляют собой чрезвычайно важную, сложную и многогранную проблему практической гинекологии [В.Е. Балан, 2015, М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, Леваков С.А., 2017, И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, 2017].

В жизни женщины имеются два особенных периода: пубертат и перименопауза, являющиеся динамическими фазами на возрастной оси женщины, в течение которых взросление или старение происходит в очень быстром темпе [В.Е. Балан, 2015, В.П. Сметник, 2015, В. Н. Серов, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, В. Е. Радзинский, 2016].

В последнее время во всем мире значительно возрос интерес к изучению проблем периода менопаузального перехода [В.Е. Балан, 2015, В.П. Сметник, 2015, Prior J.C., Hitchcock C. L. , 2011, Shfren J.L., Gass M. L., 2014]. Установлено, что этот период характеризуется высокой вариабельностью длительности менструальных циклов, частоты овуляций и уровня половых гормонов в периферической крови [В.П. Сметник, 2015, В. Н. Серов, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, В. Е. Радзинский, 2016]. В настоящее время механизмы развития описанных изменений и приближения

менопаузы, а также патогенез патологических процессов, развивающихся в период менопаузального перехода, изучены недостаточно. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в этот период жизни женщины нарушается основной алгоритм функционирования репродуктивной системы – цикличность секреции эстрадиола, прогестерона, протеинов Ингибина и Активина, а также гонадотропных гормонов. Кроме того, период менопаузального перехода сопровождается различными метаболическими нарушениями, такими как ожирение, остеопороз, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперандрогенией [В.Е. Балан, 2015, В.П. Сметник, 2015, В. Н. Серов, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, В. Е. Радзинский, 2016, Ozdemir S., Batmaz G., Ates S., 2015].

Принято считать, что комплекс эндокринно-метаболических сдвигов, свойственных ожирению, создает условия для развития первично-множественных опухолей (рак эндометрия, рак молочной железы, рак толстой кишки) и увеличивает смертность от интеркуррентных заболеваний [В.И. Киселев, 2011, И.О. Макаров, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова, 2011, Чиссов В.И., 2012]. Так, частота выявления гипертонической болезни у больных раком тела матки колеблется в пределах от 25% до 75%. Гипертоническая болезнь в сочетании с ановуляцией, относительной гиперэстрогенией, ожирением, гиперфункцией надпочечников наблюдается у 51%-75% больных в перименопаузе. У 11,6% больных раком тела матки выявляется клинический сахарный диабет. Таким образом, угасание функции репродуктивной системы женщины сопровождается комплексом эндокринных, вегетативно-сосудистых, психо-невротических и метаболических нарушений различной степени выраженности.

Принято считать, что частота встречаемости гиперпластических процессов эндометрия существенно увеличивается к периоду возрастных гормональных перестроек [В.Е. Балан, 2015, М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, В.Е. Радзинский, 2016]. Имея неодинаковую степень развития,

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

Сложность этиопатогенеза гиперпластических процессов эндометрия создает значительные трудности в выборе методов лечения. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем, приходится сталкиваться с рецидивами гиперплазии эндометрия. Рецидивирующие маточные кровотечения, онкологическая настороженность при длительно существующих пролиферативных процессах на фоне сопутствующей патологии, диктуют необходимость применения более активной тактики ведения данного контингента больных.

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.

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.

ОЦЕНКА МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

ДОСТОВЕРНОСТИ И ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ВЫВОДОВ

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.

Для достижения поставленной цели исследование проводилось в три этапа. На первом этапе работы для выявления частоты, структуры и ежегодной динамики ГПЭ, а также оценки факторов риска развития данной патологии у женщин в ПМП, автором проведено когортное ретроспективное исследование 4158 историй болезни пациенток, в возрасте от 45 до 55 лет, поступивших в гинекологические отделения за период с 2007 г. по 2016 г. для проведения гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. На основании результатов гистологического исследования соскобов эндометрия были отобраны 320 историй болезни и сформированы следующие группы: основную группу составили 200 пациенток с верифицированным гиперпластическим процессом в эндометрии; и контрольную группу, состоящую из 120 пациенток, у которых по данным морфологического исследования ГЭ не было выявлено. Второй этап работы (проспективное исследование с 2012 по 2017 г.) проведен в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования, объектом которого явились 700 пациенток. Они были разделены на 2 группы: группа пациенток с морфологически верифицированной ГЭ (580 человек) и пациентки с морфологически неподтвержденной ГЭ (120 человек), также были обследованы 60 здоровых женщин, находящихся в ПМП, обратившихся для подбора контрацепции. Все пациентки с морфологически подтвержденной ГЭ были разделены на 2 группы: основную группу составили 320 пациенток, лечение которых (консервативное или хирургическое) проводилось на основании разработанного автором дифференцированного подхода с учетом выявленных клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и иммуногистохимических и аутоиммунных особенностей. В группу сравнения были включены 260 пациенток, которые получали общепринятую терапию. Далее проводилась оценка эффективности традиционной терапии и разработанного дифференцированного подхода к лечению ГПЭ; а также оценка эффективности первичной (профилактики

развития) и вторичной (противорецидивной) профилактики гиперпластических процессов эндометрия. Третий этап работы заключался в разработке алгоритма дифференцированного подхода к профилактике и лечению гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.

Методы исследования, использованные автором вполне информативны, соответствуют поставленной цели и вытекающим из нее задачам.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Они тщательно проанализированы автором и документированы в виде текстового описания, цифровых таблиц и рисунков. Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев, а также корреляционного анализа с использованием программы MicrosoftExcel, а также статистического пакета STATGRAPHICS.

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

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 аутоантител 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 аутоантител 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.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Автором существенно расширены и углублены представления о роли гормональных, метаболических, локальных морфофункциональных нарушений, а также дисфункции аутоиммунного статуса в патогенезе развития гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода. Это позволило автору разработать алгоритм прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии.

Практическая значимость работы заключается в том, что 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.

ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ **В СОДЕРЖАНИИ И ОФОРМЛЕНИИ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация Свиридовой Наталии Ивановны выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ 7.0.11-2011. 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. Фактический материал, отраженный автором в 91 таблице, 23 рисунках и 6 схемах, наглядно иллюстрирует вполне достаточный объем и качество проведенных исследований.

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

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. Незначительные стилистические погрешности не снижают общей значимости проведенного исследования и полученных материалов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И **ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ**

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

Практические рекомендации уже используются в работе женских консультаций 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 научным трудом, в котором автор решает актуальную проблему практической гинекологии – профилактика развития, прогрессирования и рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия, который можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное социально-экономическое значение. По актуальности, глубине, объему проведенных исследований и научно-практической значимости диссертация Свиридовой Наталии Ивановны 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 ее автор Свиридова Н.И. заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель поликлинического отделения

Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Московской области

«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,

доктор медицинских наук, профессор  Балан Вера Ефимовна

Подпись доктор медицинских наук, профессора В.Е. Балан заверяю:

Ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Московской области

«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,

кандидат медицинских наук,  Никольская Ирина Георгиевна



05.09.2018 г.

Адрес организации:

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 а;

телефон: +7 (495) 011-00-42 / факс +7 (495) 623-37-37;

E-mail: guzmoniiag@gmail.com

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	Гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (шифр специальности)	Ученое звание	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы по теме диссертационного исследования соискателя
Балан Вера Ефимовна	Российская Федерация	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», руководитель поликлинического отделения	Доктор медицинских наук; 14.01.01- Акушерство и гинекология	Профессор, 14.01.01 Акушерств и гинекология	14.01.01 Акушерство и гинекология	<p>1. Гинекология. Абубакирова А.Н., Адамян Л.В., Азиев О.В., Акулин И.М., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Арсланян К.Н., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баисова Б.И., Байрамова Г.Р., Балан В.Е и др. / Национальное руководство. Москва. 2017. (2-е издание, переработанное и дополненное).</p> <p>2. Оценка эффективности гемостатической терапии микронизированным прогестероном при аномальных маточных кровотечениях / Балан В.Е., Тихомирова Е.В. 2016. // акушерство и гинекология. №5. С. 145-148.</p> <p>3. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Балан В.Е., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И., Козаченко А.В., Доброхотова Ю.Э., Калинина Е.А., Коган Е.А., Марченко Л.А., Попов А.А., Сонова М.М., Филиппов О.С., Хашукоева А.З.,</p>

						<p>Чернуха Г.Е., Самойлова А.В., Макаренко Т.А., Ткаченко Л.В. и др. Москва, 2015.</p> <p>4. Факторы риска женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Журавель А.С. // Альманах клинической медицины. 2015. №37. С. 111-117.</p> <p>5. Сосудистое старение у женщин в климактерии и риск развития сосудистых заболеваний / Журавель А.С., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Лопатина О.В., Ананьев В.А., Орлова С.А. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т.15. №2. С. 56-61.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Официальный оппонент:

Руководитель поликлинического отделения
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук, профессор

Балан Вера Ефимовна

Подпись д.м.н., профессора В.Е. Балан заверяю:

Ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,
кандидат медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

16.05.2018

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 а;
телефон: +7 (495) 011-00-42 /факс +7 (495) 623-37-37;
E-mail: guzmoniiag@gmail.com