

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Левакова Сергея Александровича
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 диссертационной работы

Диссертация Свиридовой Наталии Ивановны посвящена одной из актуальных проблем гинекологической эндокринологии – гиперпластическим процессам эндометрия. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией гиперпластических процессов эндометрия к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, С.А. Леваков, 2016, В.Е. Радзинский, 2016, Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, 2015].

Как известно, гиперпластические процессы эндометрия представляют собой большую группу гистологических изменений желез и стромы эндометрия, являющиеся основой формирования неопластических процессов в матке [М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, В.И. Киселев, 2011, С.А. Леваков, 2014]. Принято считать, что частота данной патологии существенно увеличивается к периоду возрастных гормональных перестроек [И.О. Макаров, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова, 2011]. Вопрос о риске развития злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия остается открытым [В.И. Киселев, 2011, С.А. Леваков, 2014, Г.Е. Чернуха, 2015]. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия отмечено в 20-30%

случаев. За последние десятилетия отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки, который занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин (после рака молочной железы, легких и толстого кишечника и 1-е место среди опухолей женских половых органов [И.О. Макаров, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова, 2011]).

Установлено, что степень риска малигнизации различных вариантов гиперплазии эндометрия определяется морфологическим состоянием эндометрия и зависит в первую очередь от выраженности клеточного атипизма и в меньшей степени от возраста, состояния яичников, сопутствующих эндокринных заболеваний и других факторов. Доказано, что гистопатологические и молекулярные изменения отражают возможный риск перехода гиперплазии эндометрия в рак эндометрия.

Известно, что при простой и комплексной гиперплазии эндометрия без атипии отмечается примерно одинаково низкий риск развития рака эндометрия, который составляет 1-5,6%, тогда как при атипической гиперплазии эндометрия, особенно при комплексной форме, частота малигнизации может возрастать до 30-45% [М. Р. Думановская, Г. Е. Чернуха, А. В. Асатунова, Е. А. Коган, 2015]. Важным является также тот факт, что атипическая гиперплазия эндометрия нередко сосуществует с раком эндометрия. Так, по некоторым данным, частота его выявления на фоне комплексной гиперплазии эндометрия с атипией достигает 40-50% [LuX.H., ChenJ. W., ZhaoG., 2012].

В связи с этим, в современных условиях изучение этиопатогенеза гиперпластических процессов эндометрия приобретает большое значение с целью профилактики, ранней диагностики и дифференцированной терапии данной патологии у женщин в период менопаузального перехода.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация тактики ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода и разработка алгоритма прогнозирования,

дифференцированной профилактики и лечения данной патологии на основе выявленных особенностей параметров аутоиммунитета.

Оценка научной новизны диссертационной работы и достоверности

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 аутоантител 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 гиперплазии 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.

Результаты исследования грамотно обработаны с помощью методов вариационной статистики и выполнены с использованием программы Microsoft Excel, а также статистического пакета STATGRAPHICS.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе исследования результаты значительно расширяют и углубляют 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 гиперпластических процессов эндометрия, что позволило автору разработать алгоритм прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии в период менопаузального перехода.

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.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Автором на достаточно высоком научном уровне используются различные подходы и методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций, изучаются и критически анализируются известные достижения и теоретические положения других ученых по вопросам профилактики и лечения гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.

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.

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.

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

Оценка языка и стиля диссертационной работы

Диссертация Свиридовой Наталии Ивановны изложена на 387 страницах машинописного текста и представляет собой рукопись, оформленную по общепринятым требованиям. Она включает в себя следующие основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Главы диссертационной работы логично построены, отличаются последовательностью и лаконичностью изложения. Библиографический указатель включает 310 источников: 167 отечественных и 143 иностранных. Иллюстративный материал, представленный в 91 таблице, 23 рисунках и 6 схемах наглядно отражает качество проведенных исследований.

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.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В тексте имеются незначительные оформительские погрешности, которых не лишена любая творческая работа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация 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 на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы – профилактика развития, прогрессирования и рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия, имеющей важное медико-профилактическое и социально-экономическое значение, внедрение которой вносит значительный вклад в развитие страны, что

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

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования

«Первый Московский государственный

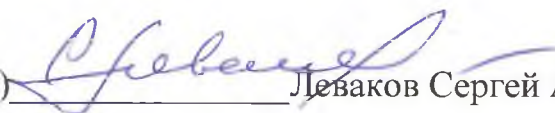
медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

(специальность: 14.01.01 –

Акушерство и гинекология)



Леваков Сергей Александрович

Подпись доктор медицинских наук, профессора С.А. Левакова заверяю.

Ученый секретарь,

Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования

«Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук,

профессор



04.09.2018.

Воскресенская Ольга Николаевна

119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.

Телефон: +7 (499) 248-05-53; E-mail: rektorat@sechenov.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	Гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (шифр специальности)	Ученое звание	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы по теме диссертационного исследования соискателя
Леваков Сергей Александрович	Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	Доктор медицинских наук; 14.01.01- Акушерство и гинекология	Профессор, 14.01.01 Акушерств и гинекология	14.01.01 Акушерство и гинекология	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1564 610 2125 844">1. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией / Леваков С.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В., Обухова Е.А. // Проблемы репродукции. 2017. Т.23. №2. С. 33-36. <li data-bbox="1564 844 2125 1120">2. Возможности гормональной терапии больных с сочетанной патологией матки / Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Антошечкина М.А., Шешукова Н.А. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. №2. С. 78-82 <li data-bbox="1564 1120 2125 1497">3. Гиперплазия эндометрия. Возможности уточняющей диагностики / Леваков С.А., Шешукова Н.А., Федотова А.С. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т.15. №4. С. 18-23.

						<p>4. Гиперпластические процессы эндометрия и неоплазия / Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Шешукова Н.А. // Акушерство и гинекология: новости, мнение, обучение. 2014. №2 (4). С. 59-62.</p> <p>5. Сочетанные доброкачественные гиперпролиферативные заболевания матки / Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Шешукова Н.А., Боровкова Е.И. // Акушерство и гинекология: новости, мнение, обучение. 2014. №2 (4). С. 63-72.</p> <p>6. Новые подходы к лечению простой гиперплазии эндометрия у женщин с предменструальным синдромом / Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н., Ванке Н.С., Нечаева О.Е. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т.13. №1. С. 22-29.</p> <p>7. Возможности медикаментозного лечения пролиферативных заболеваний матки / Кедрова А.Г., Леваков С.А., Нечаева О.Е., Ванке Н.С., Челнокова Н.Н. Медицинский совет. 2014. №9. С. 40-43.</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>8. Ультразвуковые признаки для диагностики и оценки эффективности медикаментозного лечения сочетанных пролиферативных заболеваний матки / Кедрова А.Г., Леваков С.А., Нечаева О.Е., Тазиддинов Р.Х., Челнокова Н.Н. Клиническая практика. 2014. №3 (10). С.25-34.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
 «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 доктор медицинских наук, профессор

Леваков Сергей Александрович

Подпись д.м.н., профессора С.А. Левакова заверяю:
 Ученый Секретарь

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
 «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

17.05.2018г.

119435, г. Москва,
 ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.
 Телефон: +7 (499) 248-05-53; E-mail: rektorat@sechenov.ru