

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Федоровой Татьяны Анатольевны на диссертационную работу Лапиной Ирины Александровны «Оптимизация медикаментозной коррекции гемостаза при метаболически ассоциированной гинекологической патологии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертации

Представленная работа посвящена одной из актуальных проблем современной гинекологии: профилактике и лечению гемостазиологических нарушений, тромботических осложнений у пациенток с СПКЯ, гиперплазией и раком эндометрия в сочетании с метаболическим синдромом. Сегодня проблемы повышенного тромбообразования остаются одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины и совершенствование методов диагностики и лечения открывают новые возможности эффективной и своевременной этиологически обоснованной терапии пациенткам с гинекологическими заболеваниями. Ежегодно в мире диагностируется более 900 тысяч эпизодов ВТЭО, которые становятся причиной смерти около 350 000 человек. Метаболические нарушения нередко сопровождают СПКЯ, гиперпластические процессы эндометрия, и при этом в большинстве случаев именно патология обменных процессов является первичным звеном инициации заболевания и резко отягощает их течение. Гиперинсулинемия, объединенная вместе с инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением, являясь компонентами метаболического синдрома, и важным этапом в развитии СПКЯ и гиперпластических

процессов эндометрия. Влияние метаболического синдрома на состояние организма имеет полисистемный характер, что значительным образом сказывается и на звеньях системы гемостаза. Ожирение как компонент метаболического синдрома является одним из ключевых факторов взаимосвязи между инсулинорезистентностью и ВТЭО, что влияет на реализацию терапевтической эффективности лечения. В лечении синдрома поликистозных яичников, гиперпластических процессов эндометрия приоритетным направлением является именно гормональная терапия, назначение которой вызывает повышение коагуляционного потенциала крови, увеличивая степень риска ВТЭО в несколько раз. Синдром поликистозных яичников повышает риск развития тромботических осложнений в 1,5-2 раза. Терапия эстроген-гестагенными препаратами при лечении СПКЯ способствует возрастанию концентраций тромбина, особенно при наличии нарушений углеводного и липидного профиля.

Метаболические и гормональные нарушения при СПКЯ ассоциированы и с развитием эндотелиальной дисфункции, которая еще больше усугубляется за счет хронической воспалительной реакции, висцерального ожирения, повышенных уровней холестерина и триглицеридов. Предполагается, что развитие эндотелиальной дисфункции имеет важное значение в формировании прокоагулянтной активности у пациенток с СПКЯ и у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, которые нередко сопровождают синдром поликистозных яичников.

Медикаментозное лечение гиперпластических процессов эндометрия основано на применении препаратов, которые индуцируют секреторную дифференциацию, и предотвращают эстроген-стимулированную пролиферацию эндометрия. Однако данная терапия,

обладает полисистемным эффектом, в ряде случаев со значительной прокоагулянтной активностью, особенно у пациенток с ожирением, по сравнению с имеющими ИМТ в пределах нормальных значений.

В связи с вышесказанным работа Лапиной И.А., направленная на разработку оптимальных схем коррекции системы гемостаза и метаболического профиля у пациенток с метаболически ассоциированными гинекологическими заболеваниями, с целью повышения эффективности лечения и снижения риска тромботических осложнений, представляется крайне актуальной и очень важной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленной диссертационной работе проанализирован большой клинический материал, представлена доказательная база, полученная на основании проведенных клинических и лабораторных и специальных методов исследования. Диссертационная работа Лапиной И.А. полностью отвечает требованиям по специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология». Положения, выносимые автором на защиту, вытекают из данных, полученных в ходе диссертационной работы. Результаты исследования получены на обширной выборке больных с метаболически ассоциированной гинекологической патологией с использованием современных методов статистической обработки. Поставленная автором цель достигнута. Выводы и практические рекомендации даны в соответствии с поставленными задачами, отражают суть проведенного научного исследования, соответствуют принципам персонализированной медицины. Их достоверность не вызывает сомнений, и они имеют большое теоретическое и практическое значение.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность всех научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования И.А. Лапиной обусловлена достаточным объемом выборок клинических наблюдений, объемом полученных результатов лабораторных и специальных методов обследования пациенток. Автором использованы современные методики обработки результатов, примененные статистические критерии адекватны. Работа соответствует принципам доказательной медицины. Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

В результате исследования определено отрицательное влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии на динамику параметров гемостаза при назначении гормонального лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), что способствует снижению эффективности терапевтической реализации данной терапии и повышению риска тромботических осложнений. Добавление инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов является необходимой мерой для более выраженной ремиссии гиперплазии эндометрия и улучшения репродуктивных исходов у пациенток с поликистозными яичниками.

Выявлено, что применение глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата (ГАДГГС) у пациенток с синдромом поликистозных яичников оказывает благоприятное влияние не только на систему гемостаза, снижая вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений, но и на восстановление фертильности, оказывая более выраженное корригирующее воздействие на показатели у пациенток с повышенным ИМТ. Установлено, что всем пациенткам с

гиперплазией эндометрия, синдромом поликистозных яичников, получающим гормональное лечение в виде эстроген-гестагенных, гестаген-содержащих препаратов, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии при появлении значимых немодифицируемых факторов риска тромботических осложнений (иммобилизация, травма, экстренное оперативное вмешательство, острая вирусная инфекция, в том числе новая коронавирусная инфекция).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, последовательно отражают ключевые моменты проведенного научного исследования и полностью соответствуют его цели и задачам. Использованные в диссертации методы исследования информативны, объем изученного материала достаточен для получения достоверных результатов.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом,
замечания по оформлению диссертации**

Диссертация изложена на 304 страницах печатного текста и состоит из введения, 7-ми глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 28 отечественных и 252 зарубежных источника. Стоит отметить превалирование иностранных источников, что не является нарушением структуры и обусловлено темой и общей направленностью работы. Диссертация иллюстрирована 65 таблицами, 33 рисунками и 3 схемами и оформлена с соблюдением всех требований к работам, направляемым в печать.

Диссертационная работа написана научным языком с хорошим стилем изложения, легко читается. В разделе «Введение» предоставлено

убедительное обоснование актуальности работы, продемонстрирована практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования, которые полностью соответствуют содержанию глав диссертации. Первая глава - обзор литературы «Гинекологические заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом. Этиопатогенез, лечение и осложнения» изложен четко, понятно, читается с большим интересом, полностью отражает современные аспекты изучаемой проблемы. Показаны причины развития тромботических осложнений в гинекологии, отражая и генетические причины тромбофилии, место метаболического синдрома в структуре гинекологической патологии и изменения в системе гемостаза при различной патологии (СПКЯ, гиперплазия и рак эндометрия), отражены патогенетические механизмы взаимного влияния.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» отражает характеристику клинического материала, группы исследования и используемые современные методы исследования, также написана четко и понятно, дизайн исследования современный, методы статической обработки информативны и современны и адекватны.

Третья глава «Результаты собственных исследований» отражает полученные результаты. Результаты диссертационной работы основаны на данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования 534 пациенток, которые были разделены на первую группу 170 пациенток с диагнозом СПКЯ, вторую группу составили 100 пациенток с простой гиперплазией эндометрия (без атипии), в третью группу вошли 80 пациенток с раком эндометрия, диагноз которого был установлен на основании гистологической верификации соскобов эндометрия (аденокарцинома). Кроме того представлены и контрольные группы: пациентки репродуктивного возраста [n=48] с наличием ожирения [n=24] и нормальной массой тела [n=24], перименопаузального возраста [n=48] с

наличием ожирения [n=24] и нормальной массой тела [n=24, постменопаузального [n=48] периода с наличием ожирения [n=24] и нормальной массой тела [n=24] без тяжелых сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний, а также пациентки, имеющие сосудистые осложнения в анамнезе – тромбофлебит, тромбоз глубоких вен нижних конечностей [n=40]. Показатели, полученные в ходе динамического наблюдения, позволили автору определить роль физиологического взросления организма в формировании тромбогенного потенциала крови.

В четвертой главе автор представил особенности нарушений системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия, и изменения в системе гемостаза под влиянием гормональной коррекция гиперплазии, показана необходимость проведения антикоагулянтной профилактики и терапии у пациенток. Полученные результаты исследования подтверждают, что наличие метаболического синдрома при гиперплазии эндометрия обуславливает еще большую напряженность системы гемостаза и показателей липидного и углеводного обмена, что особенно актуально при назначении гормональной терапии.

Пятая глава посвящена исследованиям и особенностям системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников, их изменений при лечении препаратом дроспиренона в сочетании с этинилэстрадиолом, хлормадинон ацетатом в сочетании с этинилэстрадиолом у пациенток с СПКЯ. Автор показала, что наличие компонентов метаболического синдрома у пациенток с СПКЯ оказывает отрицательное воздействие на результаты гормонального лечения, усугубляя нарушения в системе гемостаза, а также обмена углеводов и липидов, что способствует повышению риска тромботических осложнений и снижению эффективности проводимого лечения, несмотря на значительное улучшение динамики клинических проявлений поликистоза яичников. Показана эффективность

применения глюкоуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Автор делает заключение, что, учитывая тесную корреляционную связь между изменениями показателей системы гемостаза и наличием метаболических нарушений, следует предположить, что именно эта взаимосвязь является ключевой мишенью для снижения риска ВТЭО у данной категории пациенток. Поэтому целесообразна консультация эндокринолога и терапевта для назначения метаболотропных препаратов (инсулиносенситайзеры, гиполипидемические препараты) при наличии компонентов метаболического синдрома.

Шестая глава посвящена глубокому изучению состояния гемостаза и гормональной регуляции обмена углеводов и липидов у пациенток с раком эндометрия. Проведенный автором анализ полученных результатов показал, что пациентки с раком эндометрия начальных стадий имеют общность вовлечения метаболического синдрома и нарушений системы гемостаза в развитии заболевания с пациентками с СПКЯ и гиперпластическими процессами эндометрия. Пациентки с раком эндометрия относятся к группе повышенного риска тромботических осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Пациенткам с раком эндометрия для профилактики снижения роста прокоагулянтной активности крови при наличии дополнительных немодифицируемых факторов риска (травма, иммобилизация, оперативное вмешательство, новая коронавирусная инфекция, особенно в сочетании с вирусной пневмонией) рекомендован комплексный подход, включающий лечение метаболического синдрома и назначение антикоагулянтной терапии.

В седьмой главе автор представляет анализ полученных результатов, обсуждая и сравнивая с данными других исследователей. Используются самые последние данные отечественной и зарубежной литературы. Глава читается с большим интересом, написана хорошим

литературным языком. В заключении диссертации автор правомочно делает вывод о целесообразности введения термина «метаболически ассоциированные гинекологические заболевания», который включает дисгормональные процессы эндометрия и овариальной ткани, нарушения липидного и углеводного статуса, объединенных в структуру метаболического синдрома. Метаболический синдром способствует формированию единого патогенетического механизма заболеваний, определяющего развитие неблагоприятных клинических исходов, включая и тромботические осложнения, что указывает на необходимость применения единых подходов к лечению и профилактики ВТЭО у данной категории пациентов. Представленные выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов работы.

Представленная работа имеет большое практическое значение, ее результаты могут активно использоваться в практическом здравоохранении. Полученные в исследовании данные определяют группы риска развития сосудистых осложнений различной степени тяжести среди гинекологических больных с метаболическим синдромом. Разработаны критерии прогнозирования и профилактики тромботических осложнений у данной категории пациенток, представлены алгоритмы ведения и лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями и метаболическими нарушениями с проведением антикоагулянтной терапии, что позволяет снизить риски развития ВТЭО. Полученные результаты обосновали выбор как метода лечения гиперпластических процессов эндометрия, синдрома поликистозных яичников, так и путь коррекции имеющихся гемостатических нарушений, что приводит к восстановлению фертильности у пациенток с СПКЯ и улучшает прогноз лечения при наличии гиперплазии эндометрия.

Практическое внедрение результатов работы позволило оптимизировать ведение пациенток гинекологического профиля с метаболическим синдромом, что привело не только к улучшению репродуктивных исходов у пациенток с СПКЯ, но и к снижению

заболеваемости и смертности этого контингента больных. Результаты работы были широко апробированы на международных и российских конференциях, а также в медицинской печати. По материалам диссертации к настоящему моменту опубликовано 22 научные работы, среди которых публикации в высокоимпактируемых международных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, получен 1 патент на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат и опубликованные научные статьи полностью отражают основные положения, сущность и результаты выполненного исследования диссертационного исследования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе нет. Возникшие ранее замечания были исчерпаны в ходе обсуждения, не уменьшают ее научно-практической значимости, достоверности полученных результатов.

Заключение

Диссертационная работа Лапиной Ирины Александровны «Оптимизация медикаментозной коррекции гемостаза при метаболически ассоциированной гинекологической патологии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, выполненным при научном консультировании д.м.н., профессора, Озолини Людмилы Анатольевны, в котором решена важная научная проблема тромбоэмболических осложнений - разработана единая концепция коррекции нарушений системы гемостаза у пациенток с метаболически ассоциированной гинекологической патологией.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени согласно п.9 Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №33) от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор Лапина И.А. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

д.м.н., профессор, заведующий отделом трансфузиологии
и экстракорпоральной гемокоррекции

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Федорова Татьяна Анатольевна

« 07 » 04 2022 г

Подпись д.м.н., профессора Т.А. Федоровой заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

к.м.н., доцент

Станислав Владиславович Павлович



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Тел. +7 (495)531-44-44

Сайт организации: <https://www.ncagp.ru>

E-mail: secretariat@oparina4.ru E-mail оппонента: t_fedorova@oparina4.ru