

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Подзолковой Наталии Михайловны 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

Диссертационное исследование Лапиной И.А. посвящено важной проблеме современной гинекологии. Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений в связи с тем, что число пациентов с этими заболеваниями очень велико. Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) являются одними из наиболее распространенных заболеваний, нередко приводящих к летальному исходу. Ежегодно в мире диагностируется более 900 тысяч эпизодов ВТЭО, которые становятся причиной смерти около 350 000 человек. Помимо наследственных факторов, способствующих формированию неблагоприятного тромботического фона, существует ряд патологических состояний, повышающих риск развития тромботических осложнений в гинекологии, таких как: метаболический синдром и метаболически ассоциированные гинекологические заболевания.

Метаболические нарушения сопровождают ряд гинекологических заболеваний, таких как СПКЯ, гиперплазия и рак эндометрия, при этом в

большинстве случаев именно патология обменных реакций является первичным звеном процесса и резко отягощает их течение. Влияние метаболического синдрома на состояние организма имеет полисистемный характер, что значительным образом сказывается и на звеньях системы гемостаза. В лечении синдрома поликистозных яичников, гиперпластических процессов эндометрия приоритетным направлением является именно гормональная терапия, назначение которой может оказывать неблагоприятное воздействие за счет усиления риска тромботических осложнений, особенно при наличии факторов дополнительного риска.

По данным международной и отечественной литературы отмечается, что синдром поликистозных яичников повышает риск развития тромботических осложнений в 1,5-2 раза. Ожирение как компонент метаболического синдрома является одним из ключевых факторов взаимосвязи между инсулинорезистентностью и ВТЭО, что влияет на реализацию терапевтической эффективности лечения.

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.

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 результате вышеотмеченного следует обратить внимание на то, что в настоящее время отсутствуют рациональные алгоритмы ведения пациенток с гинекологической патологией, ассоциированной с метаболическим синдромом и нарушением обменных процессов, а также нет универсальной модели профилактической коррекции тромботических осложнений у пациенток, относящихся к группе высокого риска. В связи с этим, работа Лапиной И.А., направленная на изучение распространенности и факторов риска, генетических основ и патогенетических механизмов нарушений в системе гемостаза, представляется крайне важной и актуальной.

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

Представленная диссертационная работа Лапиной И.А. полностью отвечает требованиям паспорта специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология. Точно сформулированная цель исследования, поставленные задачи с их решением позволили автору выполнить законченное научное исследование.

Положения, выносимые автором на защиту, ясно прослеживаются в тексте диссертации. Результаты исследования обоснованы изучением большого объема данных. Проведен полноценный и корректный статистический анализ данных, что определяет высокую степень достоверности полученных результатов.

Доказано, что пациентки с сосудистыми осложнениями ассоциированы с повышением риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов (высокий уровень тромбоцитов, на 30,8% превышающий референсные значения, повышение концентраций

фибриногена и протромбина на 21,0% и 36,4% соответственно, уменьшение активности ингибиторов свертывания - антитромбина III – на 8,6%). Проявления метаболического синдрома не только усиливают, но и индуцируют процесс диссоциации внутренних взаимосвязей в системе гемостаза у пациенток с сосудистыми осложнениями.

В результате проделанной работы были разработаны и обоснованы методы медикаментозного лечения исходя из нарушений в системе гемостаза, углеводного и липидного обмена.

Обосновано, что при СПКЯ дроспиренон-содержащие эстроген-гестагенные препараты целесообразно назначать пациенткам с выраженными проявлениями андроген-зависимых форм дерматопатий и при склонности к отечному синдрому, масталгии. Хлормадион-содержащие эстроген-гестагенные препараты ассоциированы с меньшим воздействием на показатели системы гемостаза и более метаболически нейтральны, чем дроспиренонсодержащие, что обуславливает их преимущество при выборе гормонального лечения у пациенток с наличием метаболического синдрома и дополнительными факторами риска ВТЭО.

Применение агонистов гонадотропин релизинг-гормона и ЛНГ-ВМС в течение 6 месяцев у пациенток с гиперплазией эндометрия оказывает эффективное воздействие на избыточную пролиферативную активность эндометрия, снижая выраженность клинических проявлений, толщину эндометрия по данным ультразвукового метода исследования, однако при наличии немодифицируемых факторов риска тромботических осложнений показано назначение антикоагулянтной терапии.

Комплексное ведение пациенток с гиперплазией эндометрия, синдромом поликистозных яичников, включающее не только гормональное лечение, но и коррекцию образа жизни, программы, направленные на снижение индекса массы тела, сбалансированную диету, регулярную физическую активность, позволяет улучшить эффективность проводимой

коррекции, а применение антикоагулянтной терапии при наличии факторов дополнительного риска – снизить вероятность гемостазиологических нарушений.

Итог работы — это выводы, которые являются краткой констатацией решения поставленных задач. Практические рекомендации обоснованы полученным материалом, их достоверность не вызывает сомнений и отражает суть проведенного научного исследования. Результаты работы внедрены в практическую деятельность основных многопрофильных стационаров г. Москвы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность всех научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования И.А. Лапиной обусловлена достаточным объёмом выборок клинических наблюдений и объема проведенного экспериментального исследования.

При анализе системы гемостаза у здоровых женщин различных возрастных групп было отмечено, что увеличение возраста характеризуется однонаправленным и прогрессирующим изменением количества тромбоцитов, антитромбина III, протеина С, свидетельствуя об увеличении риска сердечно-сосудистых и кардиометаболических осложнений с увеличением возраста даже у соматически здоровых женщин.

В ходе проведенного анализа гемостатических показателей и параметров углеводного, липидного обмена среди здоровых женщин различных возрастных групп диссертант отметил, что формирование патологических взаимосвязей в системе гемостаза с увеличением возраста, а избыточная масса тела и ожирение как компоненты метаболического

синдрома усиливают активацию системы гемостаза, что, в свою очередь, повышает риск развития кардиометаболических осложнений.

При анализе пациенток с гиперплазией эндометрия было выявлено нарушения в системе гемостаза, превышающие показатели женщин контрольной группы с нормальной массой тела в пременопаузе. Так, при анализе показателей системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия отмечались следующие тенденции: повышение уровня тромбоцитов на 6,8%, увеличение тромбинового времени на 9,7%, уменьшение АЧТВ на 7,8%. Таким образом, можно сделать вывод о том, что гиперплазия эндометрия ассоциирована с повышением коагуляционного потенциала.

В ходе наблюдения и лечения пациенток с гиперплазией эндометрия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона было выявлено, что при наличии ожирения наблюдались более высокие значения антитромбина III при более низких концентрациях протеина S, появление прямой зависимости между тромбоцитами и фибриногеном, а также между протромбином и АЧТВ. У пациенток с избыточной массой тела при лечении ЛНГ-ВМС отмечалось увеличение как индекса массы тела ($29,9 \pm 0,25$ $30,3 \pm 0,27$), коэффициента атерогенности ($3,22 \pm 0,14$ $3,56 \pm 0,16$), так и индекса инсулинорезистентности ($3,24 \pm 0,14$ $3,48 \pm 0,16$).

Было отмечено, что применение агонистов гонадотропин релизинг-гормона и ЛНГ-ВМС в течение 6 месяцев у пациенток с гиперплазией эндометрия оказывает эффективное воздействие на избыточную пролиферативную активность эндометрия, снижая выраженность клинических проявлений, толщину эндометрия по данным ультразвукового метода исследования. При наличии дополнительных немодифицируемых факторов риска тромботических осложнений у пациенток с ГПЭ, получающих гормональное лечение, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии на основании стратификации риска ВТЭО. С

целью коррекции метаболических нарушений и снижения риска рецидивирования гиперплазии эндометрия требуется комплексное воздействие на параметры углеводного, липидного обмена с помощью модификации образа жизни, диетических программ, применения инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов.

В результате изучения гемостатических показателей при СПКЯ отмечается повышение количества тромбоцитов на 25,3%, снижение АЧТВ на 11,7%, 244 увеличение содержания протромбина на 15,9% и рост концентрации гомоцистеина (на 16,4%), что свидетельствует о повышении риска тромбообразования и усилении цитотоксического эффекта. Пациентки с синдромом поликистозных яичников относятся к группе риска по развитию кардиометаболических осложнений за счет наличия дисбаланса в системе гемостаза, однако функциональность резервных систем не нарушена, что отражается появлением компенсаторных реакций, направленных на снижение риска тромбообразования.

При наличии избыточной массы тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) риск развития тромботических осложнений увеличивается в большей степени, чем при $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ (уровень протромбина больше на 9,1% на фоне снижения концентрации антитромбина III и протеина C) ($p < 0,05$).

Согласно результатам проведенного исследования сделано заключение, что применение 3 мг дроспиренона и этинилэстрадиола в модификациях 20 мкг и 30 мкг у пациенток с синдромом поликистозных яичников ассоциируется с достаточной эффективностью в отношении купирования клинической симптоматики гиперандрогении и снижения овариального объема. Однако данный вариант гормонального лечения сопряжен с появлением дисбаланса в структуре взаимосвязей между противосвертывающими и прокоагулянтными компонентами гемостаза, а также отрицательной динамики среди показателей углеводного и липидного обмена. Компоненты метаболического синдрома провоцируют усиление разобщенного влияния проводимого гормонального лечения, не позволяя

стабилизировать или компенсировать имеющиеся нарушения в системе гемостаза и метаболических процессов.

Также в исследование было отмечено, что применение гормональной терапии с помощью 2 мг хлормадион ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела достаточно эффективно в отношении купирования клинической симптоматики, однако не сопряжено с благоприятным воздействием на имеющиеся нарушения в системе гемостаза, а также обмена липидов и инсулиновой регуляции.

Применение комплекса в составе ГАДГГС по 250 ЛЕ 2 р/день, 2 мг хлормадион ацетата и 30 мкг ЭЭ у пациенток с синдромом поликистозных яичников способствует снижению риска тромбообразования за счет положительного влияния на параметры системы гемостаза, отсутствия повреждающего воздействия на эндотелий сосудов, восстановления благоприятного метаболического фона. При наличии избыточной массы тела и ожирения эффективность применения ГАДГГС проявляется в большей степени, чем у пациенток с нормальным индексом массы тела (средний процент благоприятных изменений у пациенток с ИМТ<25 кг/м² составил $6,51 \pm 0,49\%$, при наличии избыточной массы тела – $8,53 \pm 0,62\%$) ($p < 0,05$).

В исследовании отмечено, что всем пациенткам с СПКЯ рекомендована модификация образа жизни, выполнение регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности, соблюдение сбалансированной, низкокалорийной диеты. Назначение инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов должно производиться на основании консультации врача-эндокринолога с последующей оценкой метаболических показателей и основных предикторов метаболического синдрома (избыточная масса тела или ожирение, индекс инсулинорезистентности более 2.7, коэффициент атерогенности более 3.5) в динамике.

Применение эндотелиотропных препаратов способствует увеличению частоты наступления беременности у пациенток с СПКЯ (56,7% частоты

наступления беременности в первой подгруппе, 60% во второй, 66,7% в третьей, 86,7% в подгруппе с добавлением ГАДГГС). Автором отмечена целесообразность включения эндотелиотропных препаратов в программу прекоцепционной подготовки у пациенток с СПКЯ, что приводит к снижению риска гестационных осложнений.

Рак эндометрия ассоциирован со значительными нарушениями в системе гемостаза независимо от индекса массы тела. Наличие избыточной массы тела и ожирения способствует большему изменению компонентов метаболического синдрома, что безусловно характеризует общность патологических реакций в условиях злокачественной трансформации эндометрия и нарушения обмена углеводов и липидов. Коррекция метаболических нарушений у пациенток с раком эндометрия способствует снижению риска неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений. Пациентки с раком эндометрия требуют не только специализированного лечения, но и воздействия на углеводный, липидный профиль, а также проведения антикоагулянтной терапии на основании индивидуальных рисков развития ВТЭО.

Автором использованы современные методики, применённые статистические критерии адекватны. Работа соответствует принципам доказательной медицины. Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

При анализе полученных результатов применялись методы параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft). Первоначально определялся характер распределения данных при помощи критериев Шапиро-Уилка и Лилиефорса. Если распределение подчинялось распределению Гаусса (нормальное распределение), применялся критерий Стьюдента, если нет – критерий Уилкоксона. Исследование проведено на большом количестве клинического материала (534 пациентки с синдромом поликистозных яичников, гиперплазией эндометрия без атипии и раком эндометрия) с

применением современных методов статистической обработки данных и построением корреляционного матричного анализа. Полученные результаты являются инновационными, впервые заявленными в области акушерства и гинекологии.

Практическая значимость исследования состоит в том, что определены группы риска развития сосудистых осложнений различной степени тяжести среди гинекологических больных с метаболическим синдромом. Разработан алгоритм обследования пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, который должен включать исследование метаболического профиля и анализ системы гемостаза. При наличии дополнительных немодифицируемых факторов риска тромботических осложнений у пациенток с ГПЭ, получающих гормональное лечение, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии на основании стратификации риска ВТЭО.

Также было доказано, что перед назначением гормонального лечения пациенткам с СПКЯ необходимо проводить комплексное обследование с учетом риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений: анализ гемостазиограммы, липидограмма, коэффициент атерогенности, индекс инсулинорезистентности, уровень инсулина в сыворотке крови. Всем пациенткам с СПКЯ рекомендована модификация образа жизни, выполнение регулярных физических нагрузок, соблюдение сбалансированной, низкокалорийной диеты, а при наличии факторов дополнительного риска должна быть рекомендована антикоагулянтная терапия.

Разработаны критерии прогнозирования и профилактики тромботических осложнений у данной категории пациенток.

В исследовании отмечено положительное воздействие эндотелиотропных препаратов у пациенток с синдромом поликистозных яичников, что не только оказывает благоприятное влияние на эффективность проводимого лечения и снижение риска тромботических осложнений, но и улучшает репродуктивные исходы.

Проведенная работа позволила оптимизировать ведение пациенток гинекологического профиля с метаболическим синдромом за счет комплексного воздействия на различные звенья патогенеза гиперпластических процессов и рака эндометрия, синдрома поликистозных яичников.

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

Диссертация изложена на 304 страницах печатного текста, состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 280 источников (28 отечественных и 252 иностранных), иллюстрирована 65 таблицами, 33 рисунками, 3 схемами.

Диссертационная работа написана научным языком с академическим стилем изложения. В ходе работы выявлено, что лечение, направленное на восстановление чувствительности тканей к инсулину, липидного профиля, нормального индекса массы тела, у пациенток с метаболически ассоциированными гинекологическими заболеваниями способствует снижению выраженности нарушений в системе гемостаза за счет устранения потенцирующего влияния компонентов метаболического синдрома на прокоагулянтную активность гемостатической системы.

У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия коррекция метаболических нарушений способствует снижению риска развития тромботических осложнений и подавляет отрицательное воздействие компонентов метаболического синдрома на терапевтическую эффективность проводимого гормонального лечения. У пациенток с раком эндометрия воздействие на метаболический профиль позволяет спрогнозировать риск возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. У пациенток с синдромом поликистозных яичников коррекция

имеющихся метаболических нарушений позволяет улучшить репродуктивные исходы за счет снижения риска развития тромбоэмболических осложнений и эндотелиальной дисфункции.

При наличии метаболически ассоциированной гинекологической патологии и дополнительных немодифицируемых факторов риска ВТЭО (иммобилизация, травма, экстренная операция, острая тяжелая вирусная инфекция, в том числе новая коронавирусная инфекция) на фоне приема гормональной терапии возможно рассмотрение вопроса о назначении антикоагулянтной терапии в виде низкомолекулярных гепаринов, нефракционированного гепарина или пероральных антикоагулянтов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 17th Biennial meeting of the International gynecologic cancer society (Киото, Япония, сентябрь 2018), Gynecological Endocrinology – 19th World congress online (Флоренция, Италия, декабрь 2020), III Международном Междисциплинарном Саммите «Женское здоровье» (Москва, май 2019), XIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, сентябрь 2019), IV Международном Междисциплинарном Саммите «Женское здоровье» (Москва, май 2020), XIV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, сентябрь 2020).

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По материалам проведенных исследований опубликованы 22 научные работы, из них 20 статей (12 из которых – в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России и 4 - в журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus) 1 монография, 1 патент на изобретение, зарегистрированный в Госреестре РФ.

Замечания к работе

Возникшие при оппонировании замечания были полностью устранены во время обсуждения с диссертантом.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ГОСТ, представляет собой краткое аналитическое изложение результатов диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лапиной Ирины Александровны «Оптимизация медикаментозной коррекции гемостаза при метаболически ассоциированной гинекологической патологии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны важные теоретические и практические положения, совокупность которых следует квалифицировать как научное достижение в развитии акушерства и гинекологии.

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:

Заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

д.м.н., профессор

Подзолкова Наталия Михайловна

Подпись заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, доктора медицинских наук, профессора Подзолковой Н.М.
«Заверяю»: д.м.н., профессор Чеботарева Татьяна Александровна

19.04.2022



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России

Почтовый адрес: 125993, г.Москва, ул.Баррикадная, д.2/1, стр.1

Почта: rmapo@rmapo.ru , podzolkova@gmail.com

Телефон: +7(495) 680-05-99 , +7 (499) 748-15-30