

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Тихомирова Александра Леонидовича 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

Диссертационная работа Лапиной Ирины Александровны посвящена оптимизации коррекции гемостаза у пациенток с гинекологической патологией и метаболическим синдромом.

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 вызывает еще большие сдвиги в системе гемостаза, увеличивая степень риска ВТЭО в несколько раз.

Существует ряд патологических состояний, при которых вероятность наступления тяжелых гемостазиологических нарушений значительно возрастает. Одним из таких факторов является метаболический синдром и ряд связанных с ним гинекологических заболеваний.

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. 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.

Гиперинсулинемия, объединенная вместе с инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением являются компонентами метаболического синдрома, и важным этапом в инициации и развитии гиперпластических процессов эндометрия. 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.

Представленная диссертационная работа И.А. Лапиной несомненно актуальна, раскрывает по настоящему новое научное и практическое направление. На основе успешного применения современных методов диагностики и лечения пациентов с

гинекологической патологией и метаболическими нарушениями обосновывает рациональную тактику ведения и профилактику нарушений гемостаза.

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

Научные положения диссертации Лапиной И.А. соответствуют формуле специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта специальности «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.

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 многопрофильных стационаров г. Москвы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

На большом клиническом материале впервые в нашей стране определены факторы нарушений гемостаза у пациенток с метаболическими нарушениями и гинекологической патологией, что позволяет очертить группы населения, требующие тщательного наблюдения. Установлено отрицательное влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии на

динамику параметров гемостаза при гормональном лечении гинекологической патологии, что повышает риск тромботических осложнений. Выявлено, что применение глюкоуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата у пациенток с синдромом поликистозных яичников оказывает благоприятное влияние не только на систему гемостаза, но и на восстановление фертильности, оказывая более выраженное корригирующее воздействие на показатели у пациенток с повышенным ИМТ.

Доказано, что добавление инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов является необходимой мерой для более выраженной ремиссии гиперплазии эндометрия и улучшения репродуктивных исходов у пациенток с поликистозными яичниками.

Достоверность полученных результатов подтверждается дизайном научного исследования, большим количеством включенных в исследование пациентов, применением современных методов медицинской статистики.

**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.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи научной работы, сформулирована научная новизна, а также практическое значение результатов исследования. В обзорных частях диссертационного исследования проведен полный анализ большого количества научных работ, посвященных данной проблеме. Большая часть

упомянутой литературы является современной, опубликованной в последние годы. Представлены и обсуждены наиболее важные и актуальные данные о генетических причинах тромбофилии, влиянии метаболического синдрома на систему гемостаза и связь с гинекологической патологией. Описаны современные методы лечения синдрома поликистозных яичников, гиперплазии эндометрия и рака эндометрия.

Первая глава (18-64 страница) посвящены обзору литературы, связанному с влиянием метаболических нарушений на патогенез гинекологической патологии: такой как синдром поликистозных яичников, гиперплазия эндометрия и рак эндометрия. По многочисленным публикациям разобраны генетические маркеры наследственных тромбофилий и нарушения в системе гемостаза.

Вторая глава (65-83 страница) посвящена описанию клинического материала, методов обследования и лечения. Следует сказать, что исследование выполнено на большом числе наблюдений. В работе применены современные инструментальные и лабораторные методы, они легко воспроизводимы, имеют стандартные протоколы. Для статистического анализа использованы адекватные задачам инструменты.

Третья глава (84-109 страница) анализируются данные о распространенности нарушений в системе гемостаза у здоровых женщин различных возрастных групп.

Четвертая глава (110-155 страница) описаны особенности нарушений гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия, а также гормональная коррекция гиперплазии и ее влияние на систему свертывания крови

В пятой главе (156-221 страница) разобраны методы терапии при синдроме поликистозных яичников, ее влияние на систему гемостаза.

Шестая глава (222-230 страницы) посвящена оценке состояния гемостаза и гормональной регуляции обмена углеводов и липидов у пациенток с раком эндометрия.

В заключении представлен анализ результатов по всем разделам диссертации, из которого логично и обоснованно вытекают выводы, соответствующие цели и задачам проведенного исследования. Достоверность выводов базируется на качественном планировании этапов исследования, адекватной обработке данных и использовании статистических инструментов, соответствующих поставленным вопросам. Практические рекомендации написаны логично и понятно, что позволяет использовать их в работе врачей различных специальностей. Диссертация изложена хорошим литературным языком, легко читается. Принципиальных замечаний по написанной работе нет

Замечания к работе

Диссертация написана научным языком, разделы взаимосвязаны между собой, структурированы и оформлены в соответствии с требованиями. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Лапиной Ирины Александровны «Оптимизация медикаментозной коррекции гемостаза при метаболически ассоциированной гинекологической патологии» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема – разработка алгоритмов обследования пациенток с синдромом поликистозных

яичников, гиперплазии эндометрия, а также раком эндометрия и алгоритмов коррекции гемостаза.

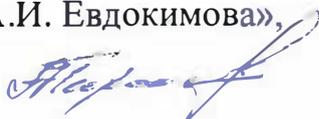
Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени согласно п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №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:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
лечебного факультета ФГБОУ ВО

«МГМСУ имени А.И. Евдокимова»,

д.м.н., профессор



Тихомиров Александр Леонидович

Подпись заверяю:

Подпись *Ю.А. Васюк*
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
д.м.н., профессор



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии.

Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Почта: msmsu@msmsu.ru, pacificoff@mail.ru Телефон: 8 (495)178-28-31