

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего 1-ым патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Асатуровой Александры Вячеславовны на диссертационную работу Щербатюк Кристины Владимировны «Дифференцированный подход в назначении гестагенов пациенткам репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Гиперпластические процессы эндометрия в настоящее время являются важной задачей современной медицины, поскольку распространённость гиперплазии эндометрия составляет от 5 до 40% среди пациенток с гинекологическими заболеваниями. Частота встречаемости данной патологии, а также возросшая медико-социальная и демографическая значимость определяют актуальность данной проблемы. В последние годы отмечается увеличение частоты диагностики гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста, что приводит к ухудшению репродуктивного здоровья. Аномальные маточные кровотечения, которые являются основным клиническим проявлением гиперплазии эндометрия, снижают качество жизни молодых женщин, а также приводят к анемизации больных. При отсутствии терапии гиперплазии эндометрия наблюдается высокая частота рецидивов, а также возможно прогрессирование заболевания вплоть до возникновения рака тела матки).

Большое количество публикаций посвящено поиску эффективных способов диагностики и лечения гиперплазии эндометрия, однако не всегда удается подобрать эффективную схему терапии, что в ряде случаев приводит к рецидивированию заболевания. Недостаточная эффективность лечения обусловлена в том числе отсутствием предиктивных маркеров для терапевтического лечения гиперплазии эндометрия.

В связи с этим, научно-исследовательская работа Щербатюк К.В. «Дифференцированный подход в назначении гестагенов пациенткам репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии», представляет особый интерес.

Актуальность выбранной темы не вызывает сомнений, поскольку до сих пор нет единого мнения в отношении возможностей разработки диагностического алгоритма, позволяющего до терапии подобрать эффективное лечение при гиперплазии эндометрия без атипии у пациенток репродуктивного возраста.

В свете вышесказанного, научно-исследовательская работа Щербатюк К.В., посвященная разработке дифференцированного подхода в назначении гестагенов у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии – это комплексное исследование, направленное на оценку эффективности терапии в зависимости от иммуногистохимического статуса эндометрия, является актуальным и несет важное теоретическое и практическое значение, и выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Все научные положения и выводы являются обоснованными, вытекают из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений: в исследование включены 179 пациенток репродуктивного возраста с

гиперплазией эндометрия без атипии, которые в дальнейшем ранжированы на две группы, в зависимости от назначенного гестагена. Группы репрезентативны и сопоставимы.

Анализ современных публикаций позволил соискателю выявить ряд неразработанных и малоизученных аспектов в отношении иммуногистохимических предикторов для определения эффективности гормональной терапии.

В диссертационной работе применены современные методы обследования, обработка полученных данных проведена статистически грамотно. Таблицы, диаграммы и рисунки оформлены и подтверждают достоверность полученных данных.

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы результатами проведённых исследований. Таким образом, контингент обследованных пациенток, современные комплексные методы диагностики позволили решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведённые клинические наблюдения, иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия у пациенток до и после гормонального лечения по поводу гиперплазии эндометрия без атипии позволяют считать результаты исследования достоверными.

Достоверность и новизна полученных результатов

Диссертантом изучена рецептивность к половым стероидным гормонам и индекс пролиферативной активности дифференцированно в стромальном и железистом компонентах эндометрия у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии, ответивших на лечение гестагенами и резистентных.

Показано, что происходит восстановление уровней экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов до значений здоровых женщин у пациенток с эффективной терапией и сохранение исходных низких

показателей у резистентных к лечению больных через 3 месяца после терапии гестагенами.

Определены достоверные различия в уровне экспрессии эстрогеновых рецепторов в железистом компоненте эндометрия, прогестероновых – в стромальном и железистом, Ki-67 – в стромальном компоненте у пациенток с эффективным и неэффективным лечением.

Изолированно данные параметры не показали высокую прогностическую значимость при оценке эффективности терапии, однако их комбинация стала основой для разработки математической модели логистической регрессии. Применение данной модели обеспечило верный прогноз исхода терапии в 93% наблюдений.

Выявлено, что в раннем репродуктивном возрасте эффективность терапии гестагенами составила 98,3%, в позднем репродуктивном периоде – 67,5%. Полученные данные обосновывают целесообразность проведения одновременного исследования иммуногистохимического статуса эндометрия у пациенток старшего репродуктивного возраста (36-45 лет).

Полученные результаты диссертационной работы достоверны, что определяется достаточным количеством наблюдений, репрезентативностью групп исследования, использованием современных методов обследования и статистического анализа, логично обоснованы.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В ходе проведенного исследования, проведенного Щербатюк К.В., обоснована целесообразность применения иммуногистохимического исследования удаленной патологической ткани при гиперплазии эндометрия без атипии совместно с патоморфологическим анализом для определения прогноза последующей гестагенотерапии у пациенток репродуктивного возраста. Соискателем обоснована необходимость комплексного анализа состояния эндометрия, результатом чего стала разработка математической модели, позволяющей с точностью до 93% определить потенциальный ответ

на терапию дидрогестероном и норэтистерона ацетатом у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии. Единая тактика в оценке эффективности гормональной терапии, включающая в себя определение экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, а также индекса пролиферации ki-67 позволила сформулировать принципы персонализированного подхода к лечению пациенток данной группы и оптимизировать подход к ведению пациенток для сохранения репродуктивной функции.

Материалы диссертации широко представлены на научно-практических конференциях, международных конгрессах, кафедральных совещаниях, опубликовано 9 научных работ, из них 4 в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК.

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации включены в лекции и практические занятия для студентов и клинических ординаторов, аспирантов, а также в программе послевузовского образования и дополнительного профессионального образования. Исходя из вышеизложенного, научная и практическая значимость научно-квалификационной работы Щербатюк К.В. не вызывает сомнений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Научно-исследовательская работа Щербатюк К.В. выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Представленная работа изложена на 140 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, клиникой характеристики обследованных групп, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, библиографического указателя литературы, включающего 230 источников, из них 73 – отечественных, 157 – зарубежных автора.

Диссертационная работа написана хорошим языком и имеет логичную и четкую структуру в изложении материала. Введение написано подробно, с

обоснованием актуальности темы, формулировкой цели и задач исследования, научной новизны и практической значимости работы. В данном разделе представлены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы содержит подробный анализ современных научных публикаций, что свидетельствует о высокой информированности автора по изучаемому вопросу. Анализ многочисленных научных публикаций позволила автору сформулировать представление о подходе к назначению гестагенов и существующих способах предикции эффективной терапии гиперплазии эндометрия без атипии у пациенток репродуктивного возраста.

Во второй главе представлен дизайн исследования, подробно и обстоятельно изложены критерии включения и исключения пациенток. Представлены анамнестические данные, включающее соматическую и гинекологическую патологию. Исходя из клинической картины включенные в исследование группы являются однородными. Методы эхографического, клиничко-лабораторного, морфологического, иммуногистохимического исследований тщательно описаны. Проведена статистическая обработка, адекватная для решения поставленных задач.

В результатах собственных исследований (глава 3), представлены данные обследования 179 пациенток до и после терапии гестагенами по поводу гиперплазии эндометрия без атипии. Чётко и убедительно проведена оценка рутинных методов исследования. Морфофункциональное состояние эндометрия оценивалось на основании ультразвуковых, морфологических и иммуногистохимических параметров. Дана достоверная оценка морфологических и иммуногистохимических методов исследования эндометрия до и после лечения, отражена степень изменений экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER, PR) и индекса пролиферации Ki-67 в зависимости от эффективности гормональной терапии, определены клинические критерии благоприятного результата лечения.

В главе 4 продемонстрирован развернутый анализ результатов диссертационного исследования. Анализ полученных данных, чёткая

последовательность и убедительность изложения позволили Щербатюк К.В. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов. Основные положения тактики ведения пациенток легли в основу лечебно-диагностического алгоритма, представленного в диссертации, что является важным звеном для улучшения для сохранения репродуктивного здоровья пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии. Оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации ВАК. Принципиальных замечаний по научно-квалификационной работе нет. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертация Щербатюк Кристины Владимировны на тему «Дифференцированный подход в назначении гестагенов пациенткам репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.2. Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – на основании разработки достоверных прогностических маркеров и создания алгоритмов персонализированного подбора препаратов повысить эффективность гормональной терапии у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г., №101 от 26.01.2023, №415 от 18.03.2023), а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени

кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент
Заведующий 1-м патологоанатомическим отделением
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И.Кулакова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.3.2. Патологическая анатомия)

 А. В. Асатулова

Подпись д.м.н. А.В. Асатуровой, заверяю
Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И.Кулакова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



 Н.Е. Кан

«23» ноября 2023 г.

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.

Телефон: +7(495) 531 44 44; E-mail: secretariat@oparina4.ru