

## ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» имени Патрисы Лумумбы, доктора медицинских наук, профессора Ордиянц Ирины Михайловны 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.** Актуальность представленной диссертационной работы не вызывает сомнений. Гиперплазией эндометрия страдают до 50 % женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Частота встречаемости у женщин репродуктивного возраста 6,19–114,36 на 100 000 не учитывает количество бессимптомных случаев. Раннее дебютирование гиперплазии эндометрия – важный фактор нарушения репродуктивной функции женщин. Последствиями гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте является как бесплодие (38,6%), так и привычное невынашивание беременности (11,9%). Согласно Клиническим рекомендациям «Гиперплазия эндометрия без атипии, 2021» Российского общества акушеров-гинекологов, после патоморфологической верификации диагноза решается вопрос о назначении гормональной терапии (уровень достоверности доказательств – 1).

На современном этапе стандартом лечения гиперплазии эндометрия без атипии являются прогестины. При их использовании регресс происходит в 54,8–97,0% наблюдений. Широкая вариабельность ответа на гормональную терапию диктует необходимость разработки прогностических маркёров ее эффективности и создания алгоритмов персонализированного подбора препаратов, т.к. только индивидуальный дифференцированный подход с учетом многих факторов позволит решать сложные клинические задачи.

Учитывая, что на выбор препарата может влиять возраст пациентки, репродуктивные планы, экстрагенитальные заболевания, наличие и оценка показаний и противопоказаний к тому или иному методу лечения, время применения медикаментозного компонента (до или после оперативного вмешательства, или в качестве основного вида лечения).

Следует согласиться с мнением Анны Генриховны Кедровой и Сергея Александровича Левакова в том, что «...бессистемный выбор гормональных препаратов без учета особенностей таких больных часто приводит к гормонорезистентности в процессе терапии и, в конечном счете, к радикальной операции».

Вместе с тем, до настоящего времени отсутствует единое общепринятое мнение в отношении достоверных предикторов эффективной терапии гиперплазии эндометрия без атипии гестагенами. Единичные исследования продемонстрировали, что наиболее перспективными представляются иммуногистохимические маркеры, которые могут быть оценены одновременно с патоморфологическим исследованием.

Имеются данные о поисках предикторов среди различных маркёров: микроРНК, экспрессия генов рецепторов стероидных гормонов, полиморфизм гена группоспецифического компонента. Наиболее доступными и патогенетически обоснованными параметрами могут являться иммуногистохимические (ИГХ) маркёры: уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, а также пролиферативный статус эндометрия — Ki-67. В подавляющем большинстве наблюдений гормональная терапия назначается по стандартной схеме, выбор препарата основывается на данных клинических рекомендаций и личном опыте врача. Поэтому разработка унифицированной формулы прогноза ответа на терапию и параметры выбора препарата являются актуальными.

В этой связи диссертационное исследование Щербатюк Кристины Владимировны, целью которого является разработка достоверных прогностических маркеров и создание алгоритмов персонализированного

подбора препаратов, позволили автору повысить эффективность гормональной терапии при гиперплазии эндометрия без атипии у пациенток репродуктивного возраста.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Тип исследования: проспективное когортное рандомизированное исследование. Исследуемая популяция: женщины со структурными изменениями эндометрия или подозрением на нее (с аномальными маточными кровотечениями), у которых диагноз верифицирован результатами гистероскопии и гистологического исследования соскобов, фрагментов слизистой тела матки. Метод выборки сплошной.

Работа основана на проспективном анализе историй болезней 179 пациенток, находившихся на стационарном лечении, у которых диагноз верифицирован результатами гистероскопии и гистологического исследования соскобов эндоцервикса и эндометрия или резецированных фрагментов эндометрия (100%). После патоморфологической верификации диагноза автором назначена гормональная терапия гестагенами. Методом случайно выборки все пациентки были разделены на две группы: получавшие дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки или норэтистерон ацетат 5 мг 2 раза в сутки. Схемы лечения были традиционные, выбор препарата не зависел от возраста, соматического статуса и исходных данных ИГХ-исследования пациентки.

Сопоставимость групп была основанием в дальнейшем для корректного сравнения результатов, полученных в ходе исследования. Клинические наблюдения, сонография, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии до и после терапии гестагенами позволяют считать результаты исследования достоверными.

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, использование комплекса современных методов исследования (клинико-анамнестические, лабораторные и функциональные, инструментальные, морфологические) и статистического анализа адекватны поставленным цели и задачам и позволяют сделать заключение об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы, статистически значимы. Определенные автором задачи сформулированы корректно, направлены на последовательное и логичное достижение поставленной цели. Выводы и практические рекомендации подтверждают положения, выносимые на защиту.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Ведущей идеей автора была разработка достоверных прогностических маркеров и создание алгоритма персонализированного подбора препаратов, с целью повышения эффективности гормональной терапии гиперплазии эндометрия без атипии у пациенток репродуктивного возраста.

Автором впервые у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии изучена рецептивность к половым стероидным гормонам и индекс пролиферативной активности в стромальном и железистом компонентах эндометрия отсроченно (через 3 месяца после терапии гестагенами) и отмечено восстановление уровней экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов до значений здоровых женщин у пациенток с эффективностью терапии и сохранение исходных низких показателей у резистентных к лечению больных.

Выявлены 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. Эти параметры в комплексе показали высокую прогностическую значимость при оценке эффективности терапии.

Разработана математическая модель логистической регрессии, включающая определение уровне экспрессии прогестероновых рецепторов - в стромальном и железистом, эстрогеновых рецепторов - в железистом и Ki-67 - в стромальном компоненте эндометрия. Применение данной модели обеспечило верный прогноз исхода терапии в 93% наблюдений, ее чувствительность составила 89,74% специфичность – 95,08%.

Автором получено, что в раннем репродуктивном возрасте эффективность терапии гестагенами составила 98,3%, в позднем репродуктивном периоде – 67,5%. Что обосновывает 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 результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Научная ценность исследования, выполненного Щербатюк Кристины Владимировны, определяется комплексным подходом к решаемой проблеме.

Автором обоснована целесообразность применения иммуногистохимического исследования удаленной патологической ткани при гиперплазии эндометрия без атипии совместно с патоморфологическим анализом. Показана роль уровня экспрессии прогестероновых рецепторов - в стромальном и железистом, эстрогеновых рецепторов - в железистом и Ki-67 - в стромальном компоненте эндометрия, которые в комплексе показали высокую прогностическую значимость при оценке эффективности терапии.

Вместе с тем, разработанная математическая модель с точностью до 93% позволила определить потенциальный ответ на терапию дидрогестероном или норэтистерона ацетатом у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии, сформулировать принципы

персонализированного подхода к лечению пациенток данной группы и оценить эффективность модели отсрочено (через 3 мес.). В результате выявлено восстановление рецептивности эндометрия у 93% пациенток, ответивших на лечение после его завершения до показателей здоровых женщин, что является положительным патогенетическим фактором при планировании беременности.

Таким образом, сформулированный подход в оценке эффективности гормональной терапии, включающий в себя определение экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, а также индекса пролиферации ki-67 позволил разработать принципы персонализированного подхода к лечению пациенток данной группы.

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 Кристины Владимировны не вызывает сомнений.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Щербатюк Кристины Владимировны выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Научно-квалификационная 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. В работе представлены обоснование актуальности темы, чётко сформулированные цель и задачи исследования, данные о научной новизне и практической значимости работы, положения, выносимых на защиту, о реализации работы и публикациях по теме диссертации.

Первая глава посвящена обзору литературы, использованной при написании диссертации. Соискателем проводится подробный анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, подробно отражающих современное представление о подходе к назначению гестагенов и существующих способах предикции эффективной терапии гиперплазии эндометрия без атипии у пациенток репродуктивного возраста.

Во второй главе изложен дизайн исследования, обоснована этапность выполнения работы, подробно и обстоятельно представлены критерии включения и исключения пациенток. Представленная клиническая характеристика 179 больных, включающая соматическую и гинекологическую патологию, позволяет считать группы однородными. Использованные методы клинико-лабораторного, морфологического, иммуногистохимического анализа и методы статистической обработки не позволяют усомниться в высоком методологическом уровне выполнения диссертационного исследования.

В третьей главе (результаты собственных исследований), представлены результаты лечения 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, отмечены побочные эффекты проводимой терапии.

В заключении диссертант проводит глубокий анализ и обсуждает полученные им результаты. 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**

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, 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.

Профессор кафедры акушерства  
и гинекологии с курсом перинатологии  
Медицинского института ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»  
имени Патриса Лумумбы,  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.4. Акушерство и гинекология)

И. М. Ордянец

Подпись д.м.н., профессора И.М. Ордянец, заверяю

Ученый секретарь  
Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов» имени Патриса Лумумбы,  
кандидат фармакологических наук, доцент



Т.В. Максимова

« 14 » ноября 2023 г.

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
Телефон: 8(499) 137-48-81; E-mail: ordiants\_im@pfur.ru