

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ГБУЗ МО
«Московский областной
научно-исследовательский институт
Акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор
Петрухин В.А.
_____ 2023г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы **Щербатюк Кристины Владимировны** на тему: **«Дифференцированный подход в назначении гестагенов пациенткам репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям **3.1.4 Акушерство и гинекология, 3.3.2 Патологическая анатомия.**

Актуальность выполненной работы

Диссертационная работа **Щербатюк Кристины Владимировны** «Дифференцированный подход в назначении гестагенов пациенткам репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии», посвящена важной проблеме современной гинекологии – поиску новых подходов для повышения эффективности терапии гестагенами гиперплазии эндометрия без атипии у пациенток репродуктивного возраста.

Актуальность выбранной темы не вызывает сомнений. На современном этапе развития медицины гиперплазия эндометрия продолжает представлять особый интерес для исследователей, так как частота встречаемости доброкачественных пролиферативных заболеваний матки не имеет тенденции к

снижению и составляет до 40% в структуре гинекологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста (Подзолкова Н.М., 2021).

Необходимость адекватного лечения обусловлена с одной стороны высокой частотой рецидива при отсутствии терапии и с другой - клинической симптоматикой в виде аномальных маточных кровотечений, вызывающих анемизацию пациенток. Гормональная терапия является приоритетным лечением для больных с гиперплазией эндометрия без атипии, однако ее эффективность варьируется в широких пределах и составляет 55 – 97 % (Балан В.Е., 2021; Nees L.K., 2022).

В доступной литературе имеются работы, направленные на анализ различных молекулярно- генетических факторов в качестве биомаркеров для прогнозирования исходов гиперплазии эндометрия.

В то же время до настоящего времени не разработаны предикторы оценки ответа на терапию, что не позволяет прогнозировать эффективность лечения до его начала.

Диссертационная работа Щербатюк Кристины Владимировны — это комплексное исследование, направленное на разработку алгоритма персонализированного подхода к терапии гестагенами на основании комплексной оценки иммуногистохимического статуса эндометрия пациентки.

Отсутствие единого алгоритма назначения терапии пациенткам с гиперплазией эндометрия без атипии определяет практическую значимость проведения исследований Щербатюк К.В., направленных на оптимизацию ведения таких пациенток с целью повышения эффективности гормональной терапии.

Таким образом, очевидно, что вопросы, затрагиваемые в научно-квалификационном исследовании актуальны и значимы для науки и клинической практики.

Связь работы с планом исследований соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Щербатюк Кристины Владимировны «Дифференцированный подход в назначении гестагенов пациенткам репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Научная новизна исследования

В проведенном исследовании произведена комплексная оценка рецептивности к половым стероидным гормонам и пролиферативной активности эндометрия у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии, как ответивших на лечение, так и резистентных к нему, как до и после проведенного лечения с анализом причин резистентности.

Показано, что через 3 месяца после проведения гестагенной терапии, значения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов восстанавливаются до нормальных значений у пациенток с эффективным результатом проводимой терапии в противоположность сохранению на исходно низких уровнях у резистентных к лечению больных.

Диссертационной работой доказаны условия результативности гестагенной терапии. Прогнозирование успешного эффекта при назначении гестагенов являются: уровень эстрогеновой экспрессии в железистом компоненте эндометрия, уровень прогестероновой экспрессии в стромальном и железистом компонентах и уровень Ki-67 в строме, оцененные в совокупности.

На основании комбинации данных предикторов разработана математическая модель логистической регрессии. Показано, что применение данной модели обеспечило верный прогноз результата терапии в 93% наблюдений, ее чувствительность составила 89,7% специфичность – 95,1%.

Доказана целесообразность совместного проведения патоморфологического и иммуногистохимического исследований для выбора гормональной терапии у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационная работа Щербатюк Кристины Владимировны, помимо научного интереса, имеет важное практическое значение. Проведенное комплексное исследование позволило расширить теоретические знания о роли иммуногистохимического статуса эндометрия у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии. Обоснована целесообразность применения иммуногистохимического исследования удаленной патологической ткани при гиперплазии эндометрия без атипии совместно с патоморфологическим анализом для определения прогноза эффективного результата последующей гестагенной терапии.

Установлена взаимосвязь между уровнем экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также индексом пролиферативной активности и эффективностью гестагенотерапии.

Показана сопоставимая эффективность применения дидрогестерона и норэтистерона ацетата, составившая 76,2% и 79,5%, соответственно.

Согласно проведенной научно-практической работе разработана математическая модель, позволяющая с точностью до 93% определить потенциальный ответ на терапию дидрогестероном и норэтистерона ацетатом у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии.

Сформулированы принципы персонализированного подхода к лечению пациенток данной группы.

Определено восстановление рецептивности эндометрия у пациенток, ответивших на лечение, после его завершения до показателей здоровых женщин, что является положительным патогенетическим фактором при планировании беременности.

Применение персонализированного подхода к назначению гестагенов в зависимости от прогнозирования эффективности их действия позволило улучшить исходы терапии гиперплазии эндометрия без атипии на треть, сэкономить материальные средства тех пациенток, которым гестагенная терапия по прогнозу была бы не эффективна.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Полученные практические данные внедрены в работу гинекологического и патологоанатомического отделений ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ» (главный врач - к.м.н. Ефремова Н.М.), ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (главный врач - д.м.н., профессор Галкин В. Н.). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы практикующими врачами акушерами-гинекологами и патологоанатомами, а также могут служить научно-практической базой для дальнейших исследований и совершенствовании лечебно-реабилитационных мероприятий. Полученные данные могут быть применены в педагогическом процессе в медицинских высших учебных заведениях при обучении студентов, подготовке ординаторов и аспирантов, врачей в рамках постдипломного образования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

При выполнении диссертационной работы, автором был проведен комплексный анализ клинико - анамнестических данных 179 пациенток,

вошедших в исследование, которые соответствовали критериям включения и исключения. Были детально изучены данные гинекологического и соматического анамнеза. Все пациентки прошли общеклиническое, клинико-лабораторное, сонографическое обследование, выполнена гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки, проведен патоморфологический и иммуногистохимический анализ удаленной ткани эндометрия.

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточной репрезентативной выборкой в количестве 179 пациенток, применением современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов компьютерных программ GraphPad Prism версия 9.3.0 и Microsoft Excel 2007. Для сравнения средних численных значений среди всех обследованных больных использовался параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни. Для анализа прогностической ценности показателей экспрессии использовался анализ ROC-кривой. Для оценки вероятности излечения гиперплазии эндометрия без атипии был использован метод бинарной логистической регрессии. Критическим значением уровня значимости считали $p \leq 0,05$.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, состоящих из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Библиографический указатель включает в себя 230 источников, из них 73 – отечественных и 157 – зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 20 таблицами, 31 рисунком.

Работа проведена на высоком методическом уровне с использованием современных методов диагностики, адекватно поставленных задач, которые были выполнены. Представленная автором цель исследования соответствует

названию научной работы, а задачи исследования логично вытекают из поставленной цели.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, которые полностью отражают этапы достижения поставленной цели.

Обзор литературы отражает современные представления о терминологии, патогенезе, классификации, лечении гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Материал главы изложен логично, последовательно и дает представление о современном состоянии изучаемой тематики.

Вторая глава посвящена описанию клинической характеристики обследованных пациенток и методов обследования, данные дополнены таблицами, облегчающими восприятие материала. Представлен дизайн исследования. Тщательно описана методология клиничко - лабораторного, эхографического, и статистического методов исследования.

В третьей главе описаны результаты собственных исследований, полученные данные изложены последовательно, с выделением заслуживающих внимания клиничко - лабораторных и инструментальных аспектов.

В проспективное клиническое исследование включено 179 пациенток репродуктивного возраста, с верифицированной гиперплазией эндометрия без атипии по данным патоморфологического исследования. Методом случайной выборки больные разделены на две группы для проведения гормональной терапии – первую группу составила 101 пациентка, получавшая дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки, вторую - 78 обследованных, принимавших норэтистерона ацетат 5 мг 2 раза в сутки. Группу сравнения составили 18 пациенток без патологии эндометрия. На основании клинической картины, данных ультразвукового исследования органов малого таза и патоморфологического анализа биоптата эндометрия, полученного после лечения, были выделены подгруппы пациенток, ответивших на лечение и не ответившие на лечение.

Эффективность лечения гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста дидрогестероном составила 76,2%, норэтистерона ацетатом - 79,5%, что статистически было сопоставимо.

В рамках патологоанатомического исследования оценена экспрессия рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR), индекс пролиферативной активности Ki-67 в ткани эндометрия до и после терапии. У пациенток с эффективной гестагенной терапией исходно выявлен достоверно более высокий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах, прогестероновых - в строме и железах, более низкие показатели уровня экспрессии Ki-67 в строме по сравнению с показателями резистентных к терапии больных. После завершения терапии гестагенами отмечалось восстановление рецептивности эндометрия у пациенток с регрессом гиперплазии без атипии до значений нормального пролиферативного эндометрия. У резистентных больных выявлено сохранение исходно низких значений экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов.

Изолировано каждый из изученных параметров ответа на терапию (ER α в железах эндометрия, PR железах и строме, Ki-67 в строме) не показал высокой прогностической значимости, однако комбинация данных предикторов позволила разработать модель логистической регрессии с прогностической значимостью 93%.

Для подбора персонализированной терапии гиперплазии эндометрия без атипии у пациенток репродуктивного возраста необходимо значения полученных иммуногистохимических предикторов подставить в разработанную модель. При показателях 50% и более целесообразно рекомендовать терапию дидрогестероном или норэтистерона ацетатом, в остальных случаях терапия будет неэффективна.

В четвертой главе результаты исследования обсуждены и сопоставлены с данными других авторов, что позволило диссертанту грамотно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Положения диссертации основаны на достаточном количестве клинических наблюдений и тщательном анализе собранного материала с применением современных статистических программ, позволивших провести корреляционный анализ изучаемых параметров и выявить ряд закономерностей, имеющих прогностическое значение.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Принципиальных замечаний по написанной работе нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации написан в доступной форме, содержит всю необходимую информацию в сжатом формате. Прочтение автореферата дает полное представление о сути выполненной работы, ее научной новизне и практической значимости. Все основные положения диссертации нашли полное отражение в автореферате.

Личный вклад автора

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд автора. Диссертант принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, выполнял углубленный поиск отечественных и зарубежных источников литературы, обработку медицинской документации тематических пациенток, подготовку специальных карт-анкет для сбора данных анамнеза.

Автор лично выполнял отбор наблюдаемых, клинико-инструментальный мониторинг пациенток, ассистировал на хирургических операциях, проводил аспирационную пайпель-биопсию эндометрия, осуществлял статистический анализ и интерпретацию полученных результатов, подготовку печатных публикаций и докладов по теме изучаемой работы.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автореферат и опубликованные работы содержат основные положения диссертации, соответствуют профилю 3.1.4 Акушерство и гинекология, 3.3.2 Патологическая анатомия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Щербатюк Кристины Владимировны «Дифференцированный подход в назначении гестагенов пациенткам репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Каппушевой Лауры Магомедовны и члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Михалевой Людмилы Михайловны, в которой решена актуальная научная задача – поиск новых подходов для повышения эффективности гормональной терапии у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии на основании разработки достоверных прогностических маркеров и создания алгоритмов персонализированного подбора препаратов.

Работа полностью соответствует требованиям 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 №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 20.03.2021г., №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г.), а ее автор Щербатюк Кристина Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4 Акушерство и гинекология, 3.3.2 Патологическая анатомия.

