

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. профессора Н.Е. Яхонтова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Клюкиной Лидии Александровны «Гормональная терапия как фактор риска формирования онкологической патологии органов женской репродуктивной системы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Диагностика и лечение злокачественных опухолей женской репродуктивной системы представляет собой серьезную проблему современной онкологии. В последние годы отмечается тенденция к повышению заболеваемости этими новообразованиями во всех возрастных группах. Факторы риска злокачественных опухолей женских репродуктивных органов разнообразны, часть этих новообразований являются гормонозависимыми. В ежедневной клинической практике гормональные препараты активно назначают женщинам всех возрастных групп. Это прежде всего комбинированные оральные контрацептивы и препараты для менопаузальной гормональной терапии. Результаты исследований, проведенных на сегодняшний день, не позволяют четко выделить группы риска злокачественных новообразований женских репродуктивных органов при назначении комбинированных оральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии, определить абсолютные и относительные противопоказания, тактику наблюдения в процессе применения гормональных препаратов, а также максимально возможную длительность их приема.

Повышение заболеваемости злокачественными опухолями женских репродуктивных органов, их высокая частота у женщин трудоспособного и репродуктивного возраста, а также широкое внедрение в клиническую практику различных гормональных препаратов определяют актуальность темы диссертационного исследования Лидии Александровны Клюкиной «Гормональная терапия как фактор риска формирования онкологической патологии органов женской репродуктивной системы».

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

Научные положения и выводы основаны на анализе достаточного количества наблюдений: в исследование включены 1842 больные злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы и 611 пациенток с различной неонкологической патологией, которые составили группу контроля. Автором проведен анализ соматического и репродуктивного анамнеза, клинико-морфологических особенностей онкологических заболеваний, факта и длительности приема комбинированных оральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии. В диссертационной работе использованы современные методы статистической обработки данных. Положения, выносимые на защиту, и сделанные автором выводы отражают цель и задачи работы.

Достоверность и новизна полученных результатов

Автором показано, что прием препаратов половых стероидов потенцирует воздействие других факторов риска злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы. Прием комбинированных оральных контрацептивов повышает риск рака шейки матки, менопаузальная гормональная терапия — риск рака тела матки, рака яичников и рака молочной железы. При этом длительный прием препаратов ассоциирован с более высоким риском этих злокачественных новообразований. На основании полученных данных сформированы математические модели рисков различных новообразований женской репродуктивной сферы при приеме комбинированных оральных контрацептивов и проведении менопаузальной

гормональной терапии. Автор проанализировал достаточное число наблюдений и применил для анализа современные статистические методы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автор обосновал, что перед назначением гормональных препаратов целесообразно выделять группы риска злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы. Разработанные в диссертационной работе математические модели позволяют оценить данный риск индивидуально. Материалы диссертации представлены в открытой печати. По результатам исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 9 в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации. Полученные данные внедрены в учебный процесс. Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость научно-квалификационной работы Клюкиной Л.А.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Клюкиной Л.А. выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Работа изложена на 113 страницах печатного текста, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, главы, посвященной результатам исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Список литературы содержит 144 источника, из которых 25 отечественных и 119 зарубежных. Здесь следует отметить, что автор цитирует собственные работы, в которых представлены результаты диссертационного исследования, что является некорректным. Работа иллюстрирована 13 таблицами, 24 рисунками. Диссертационная работа написана понятным языком, имеет четкую структуру.

Во введении обоснована актуальность, определены цели и задачи исследования, изложена научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы.

Обзор литературы содержит подробный анализ современных публикаций по изучаемой проблеме.

Во второй главе представлен дизайн исследования, изложены критерии включения и невключения пациенток, описаны методы статистического анализа. Названия некоторых разделов некорректны, в частности в разделе «Дизайн и конечные точки исследования» нет информации о конечных точках и само их определение в контексте данного исследования видится неправомерным, а небольшой раздел «Методы обследования», должен называться «Методы исследования». Подробная клиническая характеристика исследуемых групп, по-видимому, должна быть в главе, посвященной собственным данным, потому что является основой для определения факторов риска злокачественных опухолей. Между тем, в данной главе следовало описать принципы отбора контрольной группы в целом и подбора контрольных групп для анализа риска отдельных злокачественных опухолей.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Продемонстрирован статистически значимо более частый прием комбинированных оральных контрацептивов среди больных раком шейки матки и менопаузальной гормональной терапии среди больных раком эндометрия, яичников и молочной железы по сравнению с группами контроля.

Методом бинарной логистической регрессии построены прогностические модели, определяющие риск злокачественных опухолей женской репродуктивной системы при приеме гормональных препаратов. Показано, что риск рака шейки матки повышается при персистирующей инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека типа 16, повышении индекса массы тела и длительном приеме комбинированных оральных контрацептивов. Риск рака тела матки повышен у пациенток с аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия и гипертонической болезнью, высоким индексом массы тела и длительной менопаузальной гормональной терапией. Следует отметить, что автор получил довольно необычную комбинацию факторов риска рака эндометрия. Еще более необычной выглядит связь развития рака яичников с гиперпластическими процессами эндометрия при проведении менопаузальной гормональной терапии на фоне повышенного индекса массы тела. Риск рака молочной железы повышается при длительной менопаузальной гормональной терапии и повышенном индексе массы тела.

Хотелось бы, чтобы данный, наиболее интересный, раздел работы был написан более подробно и позволял более четко представить, как отбирались факторы для анализа. Странно также, что среди факторов риска рака яичников и рака молочной железы не оказалось мутаций генов BRCA, о которых автор говорит вскользь только в контексте рака молочной железы. Разработанные автором формулы для расчета индивидуального риска интересны, но имеют скорее научный, нежели практический интерес, поскольку крайне сложно определить минимальный приемлемый риск, связанный с приемом гормональных препаратов, для женщин, среди которых присутствуют носительницы мутаций генов BRCA, риск злокачественных опухолей у которых достигает 50—80%.

Предложенные автором алгоритмы ведения пациенток при назначении комбинированных оральных контрацептивов или менопаузальной гормональной терапии крайне важны с практической точки зрения, но требуют дополнительного изучения и валидации и, на мой взгляд, несколько избыточны.

В заключении автор обсуждает полученные результаты, соотносит их с данными других авторов.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования и являются основанием для формулируемых автором практических рекомендаций.

Автореферат составлен в соответствии с существующими требованиями и полностью отражает основные результаты исследования. Представленные в нем публикации соответствуют требованиям.

Заключение

Диссертация Клюкиной Лидии Александровны на тему «Гормональная терапия как фактор риска формирования онкологической патологии органов женской репродуктивной системы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи — определение риска злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы при приеме гормональных препаратов.

Диссертация Клюкиной Лидии Александровны 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 ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Профессор кафедры онкологии,
лучевой терапии и лучевой диагностики
им. профессора Н.Е. Яхонтова
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия)


Нечушкина Валентина Михайловна

Подпись д.м.н. В.М. Нечушкиной заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук



Андреева Наталья Николаевна

«22» Андреева 2024 г.
02

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1,

+7-831-439-09-43, e-mail: rector@pimunn.net, <https://www.pimunn.ru>