

Отзыв

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Левакова Сергея Александровича на диссертационную работу Иванова Ильи Андреевича «Оптимизация тактики ведения пациенток с полипами эндометрия на основе их клинико-морфологических и молекулярно-биологических особенностей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Несмотря на длительную историю изучения и накопленный хирургический опыт, проблема ведения женщин с полипами эндометрия (ПЭ) окончательно не решена. ПЭ остаются наиболее распространенной формой внутриматочной патологии, приводящей к аномальным маточным кровотечениям (АМК), снижающей фертильность женщин репродуктивного возраста и повышающей вероятность малигнизации в пери и постменопаузе. На сегодняшний день единственным методом терапии ПЭ является оперативное лечение. Согласно современным представлениям, его эффективность и стойкость терапевтического эффекта является следствием квалификации хирурга и использования гистерорезектоскопии – золотого стандарта полипэктомии. Как полагают, данный метод позволяет разрушить сосудистую ножку ПЭ, как источника развития заболевания и предотвратить рецидивы. Однако окончательно неясно, возникает ли рецидив ПЭ на том же месте, или же на другом участке эндометрия. Возможно, именно эта особенность обуславливает высокую частоту рецидивов ПЭ, которая может составлять, согласно литературным источникам, около 20-25%. Таким образом, каждая четвертая-пятая пациентка вынуждена обращаться за повторным оперативным лечением, что несет как неблагоприятные экономические последствия, так и снижает ее репродуктивный потенциал. Исходя из вышеизложенного, очевидна необходимость разработки новых

подходов к ведению женщин с ПЭ, которые бы позволяли снизить число внутриматочных вмешательств и учитывали дифференцированный подход в назначении терапии.

Для этой цели необходим пересмотр существующей парадигмы нарушений регуляции эндометрия, приводящих к формированию ПЭ. В последние десятилетия понимание этиопатогенетических особенностей заболевания претерпело значительную эволюцию, с характерными периодами развития и опровержения различных теорий. В частности, представление о ПЭ, как о гормонозависимом заболевании казалось очевидным, однако многочисленные исследования, проведенные в девяностых-двухтысячных годах, не смогли выявить строгой корреляции между возникновением ПЭ и определенными изменениями экспрессии рецепторов к половым гормонам. Одновременно с этим были открыты и описаны новые сигнальные пути и принципы их регуляции, включая эпигенетические механизмы изменения активности генов, что было убедительно показано при ряде онкозаболеваниях, включая рак эндометрия. Логичным и закономерным вектором исследований должен стать анализ активности данных сигнальных путей при доброкачественной патологии эндометрия, к числу которых относится и ПЭ.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа, направленная на изучение новых молекулярно-биологических особенностей формирования и рецидивирования ПЭ, а также разработку патогенетически обоснованных методов терапии представляет большой практический и фундаментальный интерес и, безусловно, является актуальным и своевременным.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Цель проведенного исследования сформулирована четко и полноценно раскрыта в представленных автором задачах. В ходе работы изучен массив данных 192 женщин репродуктивного возраста, включая 132 пациентки с ПЭ

и 60 – контрольной группы. Кроме того, стоит отметить значительное по объему ретроспективное исследование, направленное на определение частоты выявления внутриматочной патологии, который включал анализ медицинской документации более 4000 женщин.

Автором проведен всеобъемлющий сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациенток, а также результатов инструментальных и лабораторных обследований. Специальные методы включали иммуногистохимическую оценку экспрессии различных изоформ эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, и ангиогенных факторов. Кроме того, в работе использовались и более редкие методы исследования. В частности, метод компьютерной морфометрии, позволивший провести детальную оценку строения сосудистой ножки полипов эндометрия. Примечательно, что автор освоил методику выполнения данного исследования и провел его самостоятельно. Наиболее современным и технологичным методом, используемым в работе, был анализ статуса метилирования генов при помощи бисульфитного секвенирования.

Таким образом, методы, применяемые в диссертационной работе, являются современными и высокоинформативными, а статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность результатов исследований. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы четко, обоснованы приведенными результатами и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна

На основании проведенного исследования представлены данные о частоте выявления ПЭ и особенностях их клинической манифестации, а также о механизмах, которые могут лежать в основе возникновения маточных кровотечений при ПЭ. Примечательно, что данный вопрос довольно скудно

освещен в научной литературе. Автором показано, что одной из причин возникновения АМК являются структурные нарушения сосудистой стенки их ножки, в виде патологического истончения и дилатации сосудов. О возможных причинах данных нарушений свидетельствует прямая взаимосвязь морфологических изменений сосудов с чрезмерной активностью индуктора ангиогенеза VEGF-A и влиянием сопутствующего хронического эндометрита.

В диссертационной работе значительно расширены и углублены существующие представления о патогенетических особенностях ПЭ. В противовес устоявшейся точки зрения о выраженной пролиферативной активности, обусловленной стимуляцией эстрогеновых рецепторов, автор изучил экспрессию различных изоформ эстрогеновых рецепторов (ЭР), которые способны не только индуцировать, но и, напротив, подавлять пролиферацию эндометрия. Схожим образом, разнонаправленный эффект оказывают и прогестероновые рецепторы (ПР), что также отражено в работе. Диссертант убедительно доказал, что ПЭ развивается на фоне снижения протективного влияния ЭР-β, ПР-A и усиления пролиферативного эффекта ПР-B. Вероятно, разрозненность существующих в литературе данных о гормонозависимости ПЭ может быть связана тем, что ранее оценка различных изоформ практически не проводилась.

Особый научный интерес представляют данные о том, что в основе формирования ПЭ могут лежать эпигенетические нарушения генов-регуляторов Wnt-сигнального пути, в частности – аномальное метилирование промотора гена-ингибитора WIF1. С моей точки зрения, это наиболее инновационное заключение, полученное в результате исследования, поскольку свидетельствует об активности еще одной сигнальной системы, индуцирующей пролиферацию и ангиогенез в ПЭ.

Важное значение имеют также изученные молекулярно-биологические и эпигенетических предикторы рецидивирования ПЭ. Одним из ключевых и наиболее значимым результатом данного исследования, является заключение,

что эпигенетическое выключение гена WIF1 наблюдалось в подавляющем большинстве рецидивировавших ПЭ и повышает вероятность рецидива в 4,5 раза.

Практическая значимость

Диссертационная работа Иванова И.А. имеет существенную практическую значимость для гинекологии. Стоит отметить важность полученных данных о диагностической точности УЗИ, которая в некоторых случаях не всегда позволяет определить наличие ПЭ. Автором отмечается, что при подозрении на ПЭ менее 0,6 см по данным УЗИ целесообразно придерживаться выжидательной тактике, а также опираться на клиническую картину. Это позволит снизить вероятность ошибки и предотвратить необоснованные хирургические вмешательства, которые, согласно ретроспективному анализу, составляют существенную долю среди всех гистероскопий.

Установлено, что в течение первых 12 месяцев после резектоскопического удаления ПЭ, его рецидив можно ожидать у каждой 6-й пациентки, что, как уже упоминалось выше, приводит к повторным вмешательствам, приводит к травматизации эндометрия и возникновению маточных форм бесплодия. Поэтому поиск причин рецидивирования ПЭ и возможные пути предотвращения такого неблагоприятного течения заболевания является одной из важнейших задач, которую, как мне кажется, диссертант смог выполнить.

На основе полученных данных о повышении экспрессии маркера ангиогенной активности CD105 и о наличии аномального метилирования гена WIF1 была рассчитана и апробирована математическая модель, позволяющая с высокой вероятностью прогнозировать повторное возникновение ПЭ. Ее чувствительность составила 85,7%, а специфичность 100%. Использование данной прогностической модели позволяет использовать дифференцированный подход в вопросах профилактики ПЭ.

Считаю, что наибольшую практическую значимость для клинициста имеет данные об эффективности использования ЛНГ-ВМС Мирены, как радикального метода профилактики ПЭ – на ее фоне за 12 месяцев рецидивов не отмечено. Автором проведено молекулярно-биологическое обоснование эффективности данного метода и показано, что длительное местное воздействие левоноргестрела вызывает супрессию как ЭР, так и ПР, что указывает на патогенетическую обоснованность ЛНГ-ВМС в качестве профилактики рецидивирования ПЭ.

Суммируя вышесказанное, результаты диагностической точности УЗИ, математическая модель предикции рецидивирования ПЭ и использование ЛНГ-ВМС определяют тактику ведения пациенток с ПЭ, основная направленность которой заключается в снижении частоты внутриматочных вмешательств.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 151 странице печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Во введении раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, грамотно изложена научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы автор подробно останавливается на терминологии, существующих классификациях, частоте выявления, клинических проявлениях, патогенезе методах диагностики, терапии и анализе причин рецидивирования ПЭ. В разделе «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, критерии включения и исключения, технические особенности примененных методик, а также методы статистической обработки полученных результатов.

Глава «Результаты исследований» подробно описывает данные о выявляемости ПЭ, их клинических особенностях и диагностике. Отмечены новые молекулярно-биологические механизмы, участвующие в патогенезе, клинических проявлениях и рецидивах ПЭ, предложены новые способы предикции рецидивирования и методы профилактики, о которых говорилось выше.

В главе «Обсуждение» дан подробный анализ полученных результатов, в сопоставлении с данными с других исследователей, и выводами о перспективах дальнейших исследований. Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе, как о зрелом исследователе и клиницисте, умеющим решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты. Полученные результаты были отражены в 9 публикациях, 6 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, а также доложены на российских и международных конгрессах.

Заключение

Диссертационная работа Иванова Ильи Андреевича «Оптимизация тактики ведения пациенток с полипами эндометрия на основе их клинικο-морфологических и молекулярно-биологических особенностей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача оптимизации ведения пациенток с ПЭ, имеющая важное значение для акушерства и гинекологии.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Иванова Ильи Андреевича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г №842 (с изменениями в редакции

постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2019 г. №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет),

119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 1

Тел: 8 (499) 248-05-53

e-mail: rektorat@sechenov.ru


Сергей Александрович

« 17 » 07 _____ 2020

