

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии» по научной работе  
доктор медицинских наук, профессор РАН,  
Зароченцева Нина Викторовна



» \_\_\_\_\_ 2020 г.

**Отзыв**

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Иванова Ильи Андреевича «Оптимизация тактики ведения пациенток с полипами эндометрия на основе их клинико-морфологических и молекулярно-биологических особенностей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

#### **Актуальность темы исследования**

Полипы эндометрия (ПЭ) являются одной из наиболее распространенных форм внутриматочной патологии, в связи чем имеют большую клиническую и социальную значимость. На сегодняшний день проблемы, ассоциированные с ПЭ остаются окончательно не решенными. Остаются неясными причины их возникновения, существует ряд трудностей в диагностике, что нередко приводит к необоснованным оперативным вмешательствам, а также отсутствует лечение, позволяющее таргетно воздействовать на патогенетические звенья заболевания. Указанные проблемы могут лежать в основе высокой частоты рецидивирования ПЭ (20-25%), что обуславливает необходимость повторных, а зачастую

многократных хирургических вмешательств, что неблагоприятно сказывается на психоэмоциональном состоянии женщин, ведет к травматизации эндометрия и повышает риски развития хронического эндометрита, атрофии эндометрия и бесплодия.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных проблематике ПЭ, до настоящего времени не определены патогенетические аспекты возникновения данного заболевания. Известно, что в основе формирования ПЭ лежит измененный баланс процессов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, однако между исследователями нет консенсуса о причинах таких нарушений. К числу основных индукторов данных процессов относят ангиогенные факторы, хронический воспалительный процесс и нарушения рецептивности эндометрия, однако в многочисленных исследованиях приводятся противоречивые сведения об особенностях данных механизмов. Необходимо отметить, что в последнее время в литературе появляется все больше информации о роли Wnt-сигнального пути в патогенезе различных злокачественных гинекологических заболеваний, включая рак эндометрия и шейки матки. Однако, сведения о его влиянии на доброкачественную патологию эндометрия крайне малочисленны.

Открытые в последние годы новые молекулярно-биологические основы формирования различных форм доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия, сложных взаимодействий между сигнальными путями, регулирующих процессы пролиферации и ангиогенеза, а также их эпигенетических модификаций, создают предпосылки для пересмотра существующих и разработки новых методов лечения ПЭ. Оптимизация тактики ведения больных с ПЭ возможна путем дальнейшего изучения патогенетических механизмов их формирования на новом методологическом уровне, накопления фактического материала, осмысления полученных данных в контексте с клинической симптоматикой, и выработки конкретных рекомендаций для ежедневной практической деятельности.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа, посвященная выявлению молекулярно-биологических и эпигенетических механизмов формирования и рецидивирования полипов эндометрия, представляется актуальной, как с научной, так и с практической точки зрения.

### **Научная новизна исследования**

В проведенном исследовании представлены и проанализированы данные, описывающие новые патогенетические особенности формирования ПЭ. Наибольшую научную новизну представляет оценка степени метилирования гена, регулирующего Wnt-сигнальный путь, индуцирующего пролиферацию клеток и митотическую активность. Полученные данные создают представление о новых механизмах, формирующих полипы эндометрия, которые ранее оценивались, в основном, при злокачественной гинекологической патологии.

Представляются важными новые сведения о роли структурных изменений сосудов полипов эндометрия в формировании маточных кровотечений и их взаимосвязи с избыточной активностью ангиогенеза, в частности VEGF-A и сопутствующего хронического эндометрита.

Помимо этого, в диссертационной работе значительно расширены и углублены существующие представления о роли рецепторов к эстрогенам и прогестерону в возникновении ПЭ. Крайне важным представляются новые данные не только об экспрессии изоформ ЭР- $\alpha$  и  $\beta$ , ПР-A и B, но и влиянии их соотношения друг к другу.

Одним из наиболее значимых результатов, как в научном, так и в практическом аспекте является определение молекулярно-эпигенетических предикторов рецидивирования полипов эндометрия, а также нового метода профилактики. Научная новизна работы в полной мере отражена в основных положениях диссертации и выводах.

## **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

В исследование включена большая выборка - 192 женщины, что представляется достаточным, в особенности с учетом широко спектра проведенных исследований. Сжато и информативно описаны в диссертации современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. Результаты диссертационной работы иллюстрированы 31 рисунком и 18 таблицами, что облегчает понимание и восприятие материала. На основании проведенного исследования автором четко сформулированы и обоснованы выводы и практические рекомендации, которые логично вытекают из представленного материала и соответствуют поставленным задачам.

## **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Диссертационная работа Иванова Ильи Андреевича помимо теоретического интереса представляет важное практическое значение. По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к ведению пациенток с полипами эндометрия. Автором описаны чувствительность и специфичность УЗИ, как основного метода диагностики ПЭ, а также факторы снижающие показатели его точности. Отмечено, что совместное использование УЗИ с анализом клинической манифестации позволяет снизить частоту необоснованных гистероскопий при спорном диагнозе.

Результаты проведенной работы позволяют использовать дифференцированный подход при выборе тактики ведения на этапе после полипэктомии. Выявленные факторы, повышающие вероятность

рецидивирования ПЭ позволили разработать математическую модель, предиктирующую повторное возникновение данного заболевания. Обращает внимание высокая диагностическая точность формулы – 91,3%, что позволяет с определить необходимость применения методов вторичной профилактики.

Вероятно, наиболее значимым результатом проведенного исследования является разработка нового метода вторичной профилактики ПЭ. Согласно данным проспективного исследования на фоне 12 мес использования ЛНГ-ВМС не было выявлено ни одного случая рецидива ПЭ, в то время как при отсутствии лечения этот показатель составил 17,1%. Автором не только продемонстрирована эффективность ЛНГ-ВМС, но и обосновано его влияние на патогенетические механизмы ПЭ.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в ежедневной клинической практике. При ПЭ малого диаметра (менее 0,6см) и отсутствии аномальных маточных кровотечений, ввиду достаточно низкой чувствительности и специфичности метода, целесообразна динамическая оценка состояния эндометрия с целью снижения числа необоснованных внутриматочных вмешательств. Для определения вероятности наступления рецидива заболевания целесообразно применять прогностическую модель, основанную на выявлении аномального метилирования гена WIF1 и определении уровня экспрессии CD105. В случае получения результатов, указывающих на высокий риск рецидива, эффективным методом вторичной профилактики является использование ЛНГ-ВМС. Основные результаты исследования, проведенного Ивановым Ильей Андреевичем, имеют важное значение для практического здравоохранения и позволит оптимизировать ведение пациенток с ПЭ.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из которых 6 входят в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК. Основные положения диссертации и результаты работы были представлены и доложены на VI Научно-практической конференции «Добротинские чтения» (Нижний Новгород, 29-30 марта 2018 г), XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 3-5 апреля 2018), XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 21-24 января 2019), XII Региональном научном форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 26-28 июня 2019 г), Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 25-27 сентября 2019), XXXIII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2-4 июня 2020).

### **Заключение**

Диссертационная работа Иванова Ильи Андреевича «Оптимизация тактики ведения пациенток с полипами эндометрия на основе их клинико-морфологических и молекулярно-биологических особенностей» является законченной научно-квалификационной работой, содержит новые решения актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии относительно ведения пациенток с ПЭ.

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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Иванова И.А. на тему «Оптимизация тактики ведения пациенток с полипами эндометрия на основе их клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик» обсужден на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

«17» июня 2020 г., протокол № 19

Руководитель поликлинического отделения  
ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии»  
Доктор медицинских наук,  
Профессор

*Вера*  


Иванова Вера Ефимовна

Подпись доктора медицинских наук *Вера Ефимовны*  
«заверяю»:

Ученый секретарь,  
Главный научный сотрудник  
ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии»  
Доктор медицинских наук



Иванова Наталья Алексеевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО «МОНИИАГ»)  
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а

[www.moniiag.ru](http://www.moniiag.ru), тел.: 8 (495) 623-10-54 e-mail: [guzmoniiag@gmail.com](mailto:guzmoniiag@gmail.com)