

## **ОТЗЫВ**

**Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны на диссертацию 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**

В течение последних десятилетий было проведено множество исследований, направленных на изучение фундаментальных принципов нормальной физиологии эндометрия и ее нарушениях при различной внутриматочной патологии. Традиционно наибольший интерес исследователей привлекают злокачественные и предраковые заболевания эндометрия, как представляющие опасность для жизни и здоровья женщины. Ввиду того, что для полипов эндометрия (ПЭ) характерна относительно низкая частота малигнизации, количество научных публикация, посвященных данному заболеванию существенно меньше, чем раку и гиперплазии эндометрия.

Вместе с тем, ПЭ являются одной из наиболее распространенных форм внутриматочной патологии, многократно превышающей по частоте выявления онкологические и предраковые заболевания эндометрия. Высокая распространенность ПЭ, совместно со значительной частотой их манифестации аномальными маточными кровотечениями(АМК) и бесплодием, обуславливают высокую обращаемость женщин к гинекологу. В настоящее время единственным методом терапии ПЭ является хирургическое

лечение, которое, к сожалению, не предотвращает появление рецидивов, возникающих, по данным литературы, у каждой 4-5 пациентки. Это связано с отсутствием четких представлений о механизмах формирования ПЭ и, как следствие, с невозможностью разработки новых патогенетически обоснованных методов терапии. С учетом этого, оптимизация тактики ведения пациенток с ПЭ, используемая в ежедневной клинической практике должна быть тесно переплетена с совершенствованием наших представлений о патогенетических принципах данного заболевания.

Хорошо известно, что в генезе ПЭ важная роль принадлежит активации пролиферации и ангиогенеза, между тем конкретные факторы, индуцирующие данные процессы остаются неясными. Результаты исследований о гормональной зависимости ПЭ противоречивы, сведения о роли конкретных ангиогенных факторов и различных сигнальных путей в формировании ПЭ достаточно скудны. Нет точных данных о механизмах, обуславливающих наступление АМК и возникновение рецидивов, что приводит к высокой частоте повторных обращений женщин к гинекологу и неоднократным внутриматочным вмешательствам.

Исходя из вышеизложенного, несомненно, актуальной и важной, как в научном, так и в практическом плане, представляется выполненная диссертационная работа, посвященная оценке патогенетических особенностей формирования и предикторов рецидивирования ПЭ, совершенствованию алгоритма обследования и лечения.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

В работе представлен всесторонний анализ клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных исследований 192 пациенток, обратившихся в ФГБУ НМИЦ АГП им В.И.Кулакова, что является достаточным объемом выборки для получения достоверных результатов.

Методы исследования, использованные в работе современные, адекватны поставленным задачам и высоко информативны, статистическая обработка полученных данных проведена на высоком уровне, что обеспечивает достоверность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе представлен значительный объем молекулярно-биологических исследований, посвященных особенностями формирования ПЭ и их клинической манифестации. Для лучшего понимания новизны полученных результатов, автор подробно описывает текущие представления о патогенезе ПЭ и имеющиеся в них противоречия, о которых также стоит упомянуть в данном разделе. Как полагают, в эндометрии баланс между пролиферативной активностью и апоптозом поддерживается за счет гормональной регуляции. Согласно первоначальной теории, уровень эстрогеновых рецепторов (ЭР), отвечающих за индукцию пролиферации и ангиогенеза в ПЭ должен быть повышен, в то время как экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР), обуславливающих подавление этих процессов, снижена. Однако, многочисленные исследования, направленные на оценку рецепторного статуса, продемонстрировали крайне противоречивые данные, в которых отмечалось как повышение, так и понижение обоих типов рецепторов, либо недостоверность каких-либо различий. Учитывая отсутствие единого мнения по поводу роли рецепторов к половым гормонам, крайне важным представляются новые данные об экспрессии изоформ рецепторов ЭР- $\alpha$  и  $\beta$ , а также ПР-А и В, опосредующих разнонаправленное действие даже при воздействии одного и того же гормона. Автором отмечается, что в основе формирования ПЭ лежит снижение уровней «протективных» изоформ ПР-А и ЭР- $\beta$ , повышение

экспрессии «пролиферативной» изоформы ПР-В, а также нарушение соотношения изоформ, индуцирующей и подавляющих рост эндометрия. Вероятно, эти результаты позволяют объяснить имеющиеся в литературе противоречия, где традиционно изучались только изоформы ЭР-α и ПР-А.

Изучение эпигенетической регуляции эндометрия является новым направлением, которое ранее редко затрагивало доброкачественную внутриматочную патологию. Поэтому большую научную ценность представляют результаты о выявлении метилирования гена WIF1 более чем в 60% образцов ПЭ, что может служить одним из важных индукторов пролиферативной и ангиогенной активности. Примечательно, что эпигенетические нарушения отмечены не только, как механизм возникновения ПЭ, но и как значимый фактор рецидивирования, что создает представление о новых патогенетических основах внутриматочной патологии.

В диссертации продемонстрирована роль ряда ангиогенных факторов в патогенезе ПЭ, а также их влияние на строение сосудистой ножки особенности клинической манифестации. В частности, экспрессия VEGF-А находилась в прямой зависимости от степени выраженности нарушений строения сосудов. Представляется важным, что исследователь освоил методику компьютерной морфометрии и самостоятельно проводил оценку морфологических нарушений полипов эндометрия.

Помимо определения новых данных о механизмах АМК, результаты морфометрического исследования подтверждают факт, что различные гистологические типы ПЭ (железистые, фиброзные и железисто-фиброзные) не имеют существенных различий, ни в частоте рецидивов, ни в клинической манифестации, ни в молекулярных исследованиях, что свидетельствует о недостаточной клинической значимости данной классификации. Примечательно, что к подобным выводам пришла и Всемирная Организация Здравоохранения, что нашло отражение в их новой

классификации полипов 2014 года, однако подразделение полипов на железистые и фиброзные до сих пор широко распространено на территории России.

### **Практическая значимость**

Приведенные автором практические рекомендации так или иначе нацелены на снижение числа внутриматочных вмешательств. Считаю, что эта задача действительно представляет большое значение, поскольку, как было показано в ретроспективной части исследования, более чем половина проводимых гистероскопий не подтверждает внутриматочную патологию.

В диссертационной работе отмечены низкие показатели чувствительность и специфичность УЗИ, особенно при ПЭ малых размеров, и в подобных случаях рекомендуется воздержаться от немедленного оперативного вмешательства. Стоит учитывать возможность ошибки, придерживаться динамического наблюдения, а также опираться на клинические проявления заболевания.

В работе было продемонстрировано, что значимыми прогностическими факторами рецидива ПЭ являются наличие метилирование гена WIF1 и повышение экспрессии CD105, отражающего активность деления сосудистого эндотелия. Эти результаты позволили разработать прогностическую модель, на основании которой можно с высокой точностью оценить вероятность возникновения рецидива ПЭ. С ее помощью возможен дифференцированный подход в назначении средств вторичной профилактики. Согласно результатам диссертационной работы, на фоне 12 месяцев использования ЛНГ-ВМС не было выявлено ни одного случая рецидива ПЭ, что позволяет рассматривать данный метод, как перспективный способ профилактики рецидивирования данного заболевания. Эти результаты имеют большую важность для клинической практики, особенно с учетом того, что у каждой пятой женщины можно ожидать

рецидив ПЭ, а у некоторых из них рецидивы возникают многократно. таким образом, предложенный в диссертационной работе метод профилактики может снизить число повторных гистероскопий и таким образом предотвратить травматизацию эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация оформлена по традиционному плану, включает в себя введение и обзор литературы, описания методов исследования и клинической характеристики пациенток, изложение результатов исследований и их обсуждение. Во введении кратко, но емко раскрыт вопрос актуальности выбранной темы, научная и практическая значимость исследования, четко определены основные цели и задачи работы, критерии включения и исключения. С интересом читается обзор литературы, написанный хорошим литературным языком, с анализом данных научных публикаций последних лет об основах теориях патогенеза полипов эндометрия, функциях различных изоформ стероидных рецепторов, ангиогенных факторах и сигнальных путях, их роли в формировании патологии эндометрия. Кроме того, автор подробно описывает существующие классификационные системы, анализирует вопросы распространённости, механизмы, обуславливающие клиническую манифестацию, методы диагностики и терапии полипов эндометрия. В главе материалы и методы автором представлен дизайн исследования, дано подробное описание использованных лабораторных и специальных методов исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, проведен подробный анализ клинико-anamнестических и лабораторных данных, описывающих новые молекулярные и эпигенетические аспекты формирования, рецидивирования и клинической манифестации ПЭ. Обращает внимание объемный ретроспективный анализ, проведенный автором на основе архивного материала 4057 гистологических заключений

патолого-анатомического отделения, что безусловно потребовало от автора значительного усердия, в результате которого получены сравнительные данные о частоте представленности различных форм внутриматочной патологии, а также о высокой частоте гистероскопий при отсутствии патологии эндометрия. Безусловно важной частью работы также являлся проспективное исследование с динамическим наблюдением 132 пациенток после полипэктомии, проведенное с целью оценки частоты, факторов и молекулярных основ рецидивирования ПЭ.

В главе “Обсуждение” сопоставляются результаты собственных исследований с результатами других авторов. В данной главе просматривается аналитический подход к проблеме, из нее логично вытекают выводы и практические рекомендации. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и могут использоваться в работе научных и лечебных учреждений здравоохранения. По результатам диссертационной работы опубликованы 9 научных работ, из которых 6 в журналах, рекомендованных ВАК.

### **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 актуальных клинических и научных задач 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,  
главный акушер-гинеколог  
Центрального Федерального Округа,  
директор федерального государственного  
бюджетного учреждения «Ивановский  
научно-исследовательский институт  
материнства и детства имени В.Н. Городкова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

153045, Иваново, ул. Победы, д. 20,

Тел: 8 (4932) 336263

e-mail: ivniimid@inbox.ru



Анна Ивановна

« 23 » 07

Подпись доктора медицинских наук, профессора Малышкиной А.И. заверяю:

Учёный секретарь федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Ивановский научно-исследовательский  
институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
кандидат медицинских наук Матвеева Мария Ивановна



« 23 » 07 2020 г