ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента,
врача акушера-гинеколога отдела хирургии Института клинической
эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
Станоевич Ирины Васильевны
на диссертационную работу Гинзбург Елизаветы Борисовны
на тему: «Предоперационная гормональная терапия и радикальные операции на матке и придатках, как факторы риска развития метаболического синдрома»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология»

Актуальность темы

Актуальность выбранной диссертантом темы обусловлена как медико-социальной значимостью эндокринных и метаболических нарушений, формирующих в различном сочетании метаболический синдром, так и высокой распространенностью доброкачественных невоспалительных заболеваний, таких как гиперплазия эндометрия и аденомиоз, и лейомиомы матки, которые в совокупности являются основным показанием к гистерэктомии у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

На протяжении длительной истории изучения патогенеза гиперплазии эндометрия, лейомиомы матки и аденомиоза наблюдалась двойственная оценка нарастающих эндокринных и метаболических нарушений при прогрессировании гинекологической патологии: с одной стороны, субклиническим эндокринопатиям отводилась пермиссивная роль в патогенезе гормоно-чувствительной патологии матки, с другой – многие исследователи отмечали усугубление эндокринного статуса пациенток, перенесших гистерэктомию.

В связи с выше изложенным очевидна актуальность избранной автором тематики – оценка непосредственной роли предоперационной гормональной терапии и собственно гистерэктомии в развитии метаболического синдрома.

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

Е.Б.Гинзбург на основании определения частоты встречаемости и динамической оценки проявлений метаболического синдрома: индекса массы тела, характера отложения жировой ткани, особенностей изменений углеводного и липидного обмена, артериального давления, а также частоты предрасполагающих полиморфных вариантов генов *ApoE, ACE, IGBT3* методом микросеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов среди пациенток, перенесших гистерэктомию по поводу лейомиомы матки, аденомиоза и гиперплазии эндометрия в различных сочетаниях с предшествующей операции гормональной терапией или без таковой, впервые выявила независимую негативную роль предоперационной гормональной терапии (прогестагенами и эстроген-гестагенными препаратами, в том числе с антиандрогенной активностью) в формировании метаболического синдрома, а также обнаружила вклад предрасполагающих к метаболическому синдрому полиморфных вариантов генов *ApoE* c.338T>C и c.526 C>T; *ACE* c.2306-109-2306-108insA288; *IGBT3* c.176T>C в развитие гиперпластических заболеваний матки, что напрямую затрагивает проблему их этиологии.

Автор впервые определил более выраженное негативное влияние предоперационной гормональной терапии на формирование метаболического синдрома по сравнению с предрасполагающими генетическими полиморфизмами.

Исследователь впервые пришел к заключению, что удаление матки с или без придатков не является фактором риска формирования полной формы метаболического синдрома в послеоперационном периоде, но способствуют прогрессированию исходного ожирения и артериальной гипертензии.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные диссертантом положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и вытекают из анализа результатов исследования, проведенного при использовании достаточного объема клинического материала с применением современных, в том числе высокотехнологичных методов обследования (микросеквенирование с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов), адекватным статистическим анализом полученных данных, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели.

Объем выборки определен по формулам оценки репрезентативности для количественных и качественных признаков при неодинаковом числе наблюдений в группах. Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, обоснованны необходимыми статистическими методами. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Полученные положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из результатов работы.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 197 листах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав: «Обзор литературы», «Объект и дизайн исследования. Методы исследования и лечения», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение», выводов, практических рекомендаций, положений, выносимых на защиту, списка сокращений, приложений и списка литературы.

Введение кратко отражает актуальность избранной темы, которая определяет избранную диссертантом цель и задачи исследования.

Обзор литературы основан на анализе 181 научных публикаций (38 отечественных и 143 зарубежных), изложен на 62 страницах и логично структурирован. Данная глава отражает современные представления об

эпидемиологии, этиологии, патогенезе и критериях метаболического синдрома, основных клинических проявлениях, роли различных вариантов гистерэктомии, гормональной терапии в его формировании, а также перименопаузальных особенностях. Особого внимания заслуживает подглава 1.3.5. «Метаболический синдром и гормональные препараты» и подглава 1.3.6. «Генетические предикторы метаболичесого синдрома», в которых подробно и полно отражены результаты основных исследований по изучаемой проблеме и указаны направления, требующие дальнейшего изучения.

Глава 2 освещает объект и дизайн исследования, методы исследования, лечения и профилактики, а также методы статистического анализа полученных результатов. Объектом исследования послужили 116 пациенток с различными вариантами сочетания гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза, 68 из которых выполнено удаление матки с придатками, а 48 – удаление матки без придатков. В данной главе диссертант подробно отражает критерии включения и исключения из исследования, клинические, параклинические и инструментальные методы обследования больных, перечисляет методы хирургического и лекарственного лечения. Подглава 2.4. посвящена методам статистического анализа.

Результаты собственного исследования отражены в главе 3. Данная глава изложена на 69 страницах, логично структурирована и хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, в количестве 36 и 20 соответственно. В главе отражена клиническая характеристика обследованных пациенток, оценка психоэмоционального состояния больных в послеоперационном периоде, проанализирована динамика проявлений - составляющих метаболический синдром, проведена оценка влияния гормональных препаратов на его развитие, а также отражены генетические особенности пациенток (по изученным генам), перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза с формированием в последующем метаболического синдрома по сравнению с теми, у которых он не сформировался.

Глава 4 «Обсуждение» наиболее полно характеризует профессиональную и научную зрелость автора. В данной главе проводится критическое сопоставление и обсуждение результатов собственного исследования с данными литературы по изучаемой проблеме, как гинекологических, так и терапевтических, и эндокринологических аспектов.

Выводы, практические рекомендации и положения выносимые на защиту последовательно вытекают и заключают работу.

Рубрика «Приложения» содержит три приложения: карту исследования больной (схему), анкету пациентки, заполняемую больной самостоятельно, и включающую вопросы социального характера, а также опросник общего самочувствия и эмоционального благополучия.

Диссертация написана хорошим научным языком, хорошо структурирована, снабжена значительным количеством иллюстративного материала, который значительно облегчает восприятие обширного количества статистических данных, необходимых для обоснования положений диссертации, выводов и практических рекомендаций. За исключением нескольких опечаток и терминологических погрешностей, связанных с переводом на русский язык англоязычных источников, замечаний по структуре и содержанию диссертации нет.

Значимость полученных результатов для развития акушерства и гинекологии

Согласно результатам, полученным диссертантом при обследовании пациенток с изолированными или сочетанными миомой матки, гиперплазией эндометрия и аденомиозом, подвергшихся гистерэктомии, автор, с одной стороны, обнаружил высокую частоту выявления субклинических и некорректированных клинически манифестных эндокринопатий на дооперационном этапе, с другой - указал на прогрессирование ожирения и артериальной гипертензии в течение первого года после операции у пациенток с исходным индексом массы тела более 30 кг/м^2, исходной артериальной гипертензией 1-2 степени, а также выявленными предрасполагающими

полиморфизмами генов *ApoE, ACE, ITGB3*. При этом автор не получил доказательств в пользу влияния гистерэктомии на риск формирования полной формы метаболического синдрома в течение года наблюдения после операции. Важнейшими с практической точки зрения являются данные об отсутствии значимого влияния двусторонней аднексэктомии, выполняемой симультанно с гистерэктомией, на индекс массы тела и соотношение окружности талии к окружности бедер в течение 12 месяцев наблюдения после операции. Автор не обнаружил доказательств в пользу негативного влияния удаления матки на изменения липидного и углеводного обмена.

Диссертантом подробно охарактеризованы особенности семейного анамнеза (отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, ожирению и сахарному диабету 2 типа родственников 1 линии родства), социальные особенности пациенток (низкий уровень образования, дохода, проживание в удаленности от районного центра), высокая частота абортов, как сопутствующие факторы риска формирования метаболического синдрома в послеоперационном периоде, что подчеркивает роль модифицируемых факторов риска, в том числе немедицинских, в его формировании.

Таким образом, диссертационная работа, по сути, объясняет нарастание метаболических и эндокринных нарушений после радикальных гинекологических операций при доброкачественных гиперпластических заболеваниях матки у женщин старших возрастных групп исходными некорректированными составляющими метаболического синдрома на дооперационном этапе, которые неуклонно прогрессируют в послеоперацинном периоде ввиду отсутствия должной диагностики и коррекции вследствие социально-экономических факторов.

Одним из ключевых результатов работы, который диктует необходимость коррекции широко применяемой периоперационной лечебной тактики у пациенток, страдающих миомой матки, аденомиозом и гиперплазией эндометрия, является значительное негативное влияние предоперационной гормональной терапии на риск формирования метаболического синдрома после

перенесенной гистерэктомии. Более того, автор впервые указал на более выраженную связь формирования метаболического синдрома с предоперационной гормональной терапией по сравнению с предрасполагающими генетическими полиморфизмами изученных генов *ApoE, ACE, ITGB3*.

Этиологические факторы развития, формирующих гиперпластический синдром в гинекологии, заболеваний, обнаруженные Е.Б.Гинзбург, а именно, повышенная частота полиморфизмов генов, участвующих в формировании метаболического синдрома при клинически манифестной миоме матки, аденомиозе и гиперплазии эндометрия нацеливают на дальнейшее уточнение предрасполагающих к миоме матки, эндометриозу и гиперплазии эндометрия генетических особенностей. Точное понимание этиологии заболеваний, формирующих гиперпластический синдром, с одной стороны позволяет перейти к терминологии гиперпластической болезни, а с другой – формировать группы повышенного риска еще в детском и подростковом возрасте, что позволит осуществлять своевременную первичную профилактику доброкачественных невоспалительных заболеваний и лейомиомы матки.

Рекомендации по использованию результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы

Учитывая высокую распространенность эндокринных и метаболических нарушений, составляющих метаболический синдром, его роль в развитии сахарного диабета 2 типа и связанных с диабетом осложнений, обнаруженные диссертантом закономерности могут быть использованы для разработки комплексных междисциплинарных алгоритмов ведения пациенток с различными вариантами доброкачественной патологией матки для осуществления профилактических мер как по отношению к гинекологической, так и эндокринной и обменной патологии; что, с одной стороны, потенциально может уменьшить необходимость выполнения радикальных операций в гинекологии, а с другой – снизить заболеваемость социально значимой патологией – сахарным

диабетом 2 типа и ассоциированной с ним патологией органов мишеней: сердечно-сосудистой, нервной, моче-выделительной системы, зрительного анализатора, гепато-билиарной системы.

Междисциплинарный характер работы позволяет использовать основные результаты для дополнения программ подготовки врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, кардиологов и эндокринологов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты исследования были представлены на российских конференциях, в том числе с международным участием. По результатам диссертации опубликован о 11 научных работ, в том числе пять статей в российских рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК.

Опубликованные работы в полной мере отражают основные результаты проведенного исследования.

Заключение

Принципиальные замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы Гинзбург Елизаветы Борисовны отсутствуют. Диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к исследованиям данного уровня. Автореферат соответствует основным положениям и содержанию диссертационного исследования.

Таким образом, диссертация Гинзбург Елизаветы Борисовны «Предоперационная гормональная терапия и радикальные операции на матке и придатках, как факторы риска развития метаболического синдрома», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология», является научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача, имеющая существенное значение для развития специальности: определены факторы риска формирования метаболического синдрома у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза в объеме гистерэктомии с

придатками или без придатков, оптимизированы диагностические мероприятия и сроки их проведения, а также сформированы группы риска развития метаболического синдрома и профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты клинических проявлений.

Диссертация «Предоперационная гормональная терапия и радикальные операции на матке и придатках, как факторы риска развития метаболического синдрома» полностью соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Гинзбург Елизавета Борисовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Отзыв направляется в Совет Д.208.040.03 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Врач акушер-гинеколог отдела хирургии
Института клинической эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, доцент И.В.Станоевич

специальность 14.01.01 – «акушерство и гинекология»

«20» 03 2020 г.

«Подпись доктора медицинских наук, доцента И.В.Станоевич заверяю».

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ,
Доктор медицинских наук Л.К.Дзеранова

«20» 03 2020 г.

Почтовый адрес: 117036, г. Москва, ул. Дм.Ульянова, дом 11.
Тел: 84991245832; электронная почта: nmic.endo@endocrincentr.ru