

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Шрамко Светланы Владимировны на тему «Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной диссертации

Актуальность выбранной темы диссертации обусловлена большой распространенностью миомы матки и аденомиоза, наряду с тенденцией к «омоложению» этих заболеваний. Считается, что аденомиоз и миома имеют общие молекулярно-генетические механизмы патогенеза и развиваются из мезенхимальных стволовых клеток, кроме того, в 85% случаях заболевания сочетаются. Именно сочетанные формы заболеваний часто рецидивируют, представляя особые трудности в лечении, в 75% наблюдений лечебные мероприятия заканчиваются гистерэктомией. Многофакторная природа миомы и аденомиоза делает прогноз течения непредсказуемым, а выбор лечебной тактики сложным. Даже строго персонализированная программа лечения миомы матки, в лучшем случае, позволяет стабилизировать процесс, не гарантируя при этом полного излечения. В ряде случаев, заболевание прогрессирует на фоне терапии, а после отмены медикаментозных средств, как правило, рецидивирует. После оперативного лечения каждая третья пациентка (14–37%) нуждается в повторной операции. В настоящее время использование аппаратно-регрессионных методов лечения миомы

матки позволяет снизить количество гистерэктомий, но отсутствие возможности гистологической верификации значительно ограничивает широкое применение органосохраняющих способов лечения. С одной стороны, у каждого метода своя ниша, эмболизация маточных артерий патогенетически обоснована при клеточной миоме, ФУЗ-абляция хорошо себя зарекомендовала в лечении простых узлов. Но, в силу идентичного кровотока дифференциальная диагностика крупной клеточной миомы и лейомиосаркомы, чрезвычайно сложна, что может явиться причиной ошибочной тактики и затягивания срока оказания адекватной помощи. С другой стороны, известно о способности аденомиоза снижать эффективность регрессионных методов лечения, а его верификация при множественной миоме и больших размерах матки имеет низкую информативную значимость. Данные магнитно-резонансной томографии хорошо коррелируют с данными патогистологического исследования, но в ряде случаев проведение этого метода может быть невыполнимо по разным причинам. В связи с этим, разработка новых, инновационных подходов, облегчающих выбор эффективной программы лечения, приобретает особый интерес. Диссертационная работа Шрамко Светланы Владимировны направлена именно на решение этой задачи, а поэтому своевременна и актуальна.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сравнительное изучение клинико-анамнестических данных и особенностей преморбидного фона у больных с лейомиосаркомой матки, клеточной и простой миомой в изолированных и сочетанных вариантах в рамках одного исследования позволило выявить клинические предикторы различных вариантов пролиферативных заболеваний матки и использовать их дополнительно в сочетании с параклиническими данными при выборе эффективной программы лечения.

Предикторами развития простой миомы установлено отсутствие родов и наличие бесплодия в анамнезе, сочетания миомы матки и аденомиоза – апендэктомии и варикозной болезни нижних конечностей, клеточного морфологического типа миоматозного узла – заболеваний щитовидной железы со снижением ее функции, лейомиосаркомы матки – ожирения и сахарного диабета.

Изучение уровней белков острой фазы и провоспалительных цитокинов

установило наличие типичной воспалительной реакции с нарастанием степени ее выраженности от изолированных форм заболеваний к сочетанным с достижением максимума при лейомиосаркоме.

Сравнительное молекулярно-генетическое исследование при сочетанных формах заболеваний установило равную экспрессию генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, в тканях лейомиосаркомы – крайне низкую экспрессию генов, в узлах изолированной миомы матки – преобладание экспрессии генов прогестероновых рецепторов над эстрогеновыми, в очагах изолированного аденомиоза – напротив, доминирование экспрессии генов эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми. На этом основании предложен дифференцированный выбор лечебных мероприятий с использованием блокаторов прогестероновых рецепторов при изолированной миоме матки, прогестагенов и антиэстрогенов – в случаях изолированного аденомиоза. Высокая частота воспалительных изменений в удаленных органах при сочетанных формах заболеваний, наряду с выраженной воспалительной реакцией сывороточных показателей острофазовых реактантов, высокой частотой воспалительных заболеваний в анамнезе и равной экспрессии генов рецепторов к половым стероидным гормонам явилось основанием для включения в лечебные схемы противовоспалительной терапии.

Предложено использование показателей экспрессии гена опухолевого супрессора *PTEN* в качестве маркера в случаях сложной верификации миомы и лейомиосаркомы матки.

Значимость для науки и практики, полученных сопоставлением результатов

Молекулярно-генетические характеристики миомы матки и аденомиоза в сочетанных и изолированных вариантах по преобладанию экспрессии генов эстрогеновых либо прогестероновых рецепторов позволяют обоснованно определять направленность медикаментозной терапии. Так, назначение блокаторов прогестероновых рецепторов наиболее целесообразно при изолированной миоме матки, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и прогестагенов – при изолированном аденомиозе. У больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза патогенетически обосновано включение в схемы лечения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ингибиторов циклооксигеназы-2 (ингибиторов ЦОГ-2).

Показатели экспрессии гена опухолевого супрессора *PTEN* в ткани удаленного миоматозного узла целесообразно использовать с целью прогнозирования благоприятного течения пролиферативного процесса в матке, определения риска злокачественной трансформации миометрия и эффективной диспансеризации больных.

На основании выявленных клиничко-анамнестических предикторов развития различных вариантов пролиферативных заболеваний матки разработаны шкалы балльных оценок риска развития различных пролиферативных процессов (аденомиоза в сочетании с миомой матки, клеточной миомы и лейомиосаркомы), что позволяет оптимизировать лечебно-тактические подходы и диспансеризацию больных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования целесообразно использовать в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов женских консультаций и гинекологических стационаров. Полученные в результате проведенного исследования данные следует включить в программу профессиональной подготовки врачей сертификационных циклов и циклов тематического усовершенствования, а также студентов медицинских ВУЗов и клинических ординаторов.

Приводимые в диссертации результаты достаточно полно представлены в печати, о чем свидетельствуют 18 публикаций автора, из них 15 представлены в ведущих рецензируемых научных изданиях, определенных перечнем ВАК при Минобрнауки РФ. Получены 3 патента на изобретения.

Таким образом, диссертация Шрамко Светланы Владимировны на тему «Пролиферативные заболевания матки: клиничко-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение значимой научной проблемы акушерства и гинекологии — уточнение особенностей патогенеза и разработка обоснованного персонализированного алгоритма лечебной тактики у больных с пролиферативными заболеваниями

матки, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 и от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

Отзыв обесужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ от “24” сентября 2019г. (протокол № 3).