

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского»
(ГБУЗ МО МОНИАГ им. академика В.И. Краснопольского)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А

УТВЕРЖДАЮ

Директор государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-
исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. академика В.И. Краснопольского»
профессор РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Шмаков Роман Георгиевич



« 24 » мая 2025 г.

Отзыв государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» как ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы

Актуальность темы исследования, посвященного прогнозированию и профилактике рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте, обусловлена высокой частотой рецидивов синехий даже при использовании современных методов лечения (от 7,6% до 23,4% в зависимости от вида вмешательства), значительным негативным влиянием ВМС на репродуктивную функцию, отсутствием единых стандартизированных подходов к профилактике повторного образования синехий и необходимостью дальнейшего изучения инновационных методов, таких как клеточные технологии и антитромботическая терапия. Разработка персонализированных подходов к прогнозированию и профилактике рецидивов ВМС представляет собой актуальную научно-практическую задачу, решение которой позволит повысить эффективность лечения и улучшить репродуктивные исходы у женщин с данной патологией.

Таким образом, диссертационная работа Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте», является современной и актуальной.

Новизна результатов диссертации.

В ходе исследования получен ряд новых значимых научных результатов, которые существенно углубляют современное понимание патофизиологических механизмов формирования и рецидивирования ВМС у женщин репродуктивного возраста. На основе всестороннего анализа определены важнейшие клинико-анамнестические детерминанты

развития рецидивов ВМС, из которых наибольшую прогностическую значимость имеет верифицированный хронический эндометрит.

Впервые установлены ключевые иммуногистохимические маркеры воспаления и фиброгенеза в эндометрии при ВМС (CD138, CD56, MMP-9, TNF-II), что позволило сформировать принципиально новую концепцию патогенеза рецидивирующего течения данной патологии. Получены приоритетные данные о характере экспрессии профиброгенных факторов (TGFB1 и CTGF) в строме и железах эндометрия, значительно превышающие таковые при первичных синехиях, что указывает на доминирующую роль фиброзно-склеротических изменений в развитии рецидивов.

Определены специфические морфологические особенности эндометрия при рецидивирующих ВМС, характеризующиеся статистически значимым увеличением частоты выявления перигландулярных отложений коллагена, диффузного и очагового фиброза стромы, а также склеротических изменений спиральных артерий по сравнению с первичными случаями заболевания.

Идентифицированы и систематизированы наиболее информативные гистероскопические критерии рецидивирующих ВМС, включающие атрофию эндометрия, облитерацию истмического отдела, микрополипоз, отсутствие визуализации устьев маточных труб и диффузную гиперемию эндометрия. Доказана их высокая диагностическая ценность для раннего выявления рецидивов.

Разработаны и валидированы две математические модели прогнозирования индивидуального риска рецидива ВМС: первая – на основе клинико-анамнестических параметров с чувствительностью 85,9% и специфичностью 90,5%, вторая – с использованием морфологических и иммуногистохимических маркеров с чувствительностью 85,7% и специфичностью 82,8%.

Создан и апробирован оригинальный комплексный метод лечения ВМС, сочетающий гистероскопический адгезиолизис, имплантацию противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и физиотерапевтическое воздействие (защищен патентом RU 2830460 C1). Доказана статистически значимая ($p < 0,001$) эффективность предложенного подхода, обеспечивающего снижение частоты рецидивов в 3,5 раза по сравнению с традиционными методами.

Таким образом, научная новизна работы заключается в формировании комплексного представления о патогенетических механизмах развития рецидивов ВМС на клеточно-молекулярном уровне, выявлении надежных прогностических биомаркеров и создании эффективного метода профилактики рецидивирующего течения заболевания. Полученные результаты существенно расширяют современную парадигму формирования и предупреждения рецидивов ВМС, что подтверждается значительным улучшением клинических исходов и снижением частоты повторного образования синехий.

Достоверность, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Исмаилзаде С.Я. обеспечивается методологически корректным дизайном работы, достаточным объемом клинического материала, применением современных валидированных методов диагностики и адекватным статистическим анализом полученных данных.

Работа основана на комплексном обследовании значительной когорты пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями, что обеспечивает репрезентативность выборки и позволяет с высокой степенью надежности экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность. Сравнительный анализ групп пациенток с первичными и рецидивирующими ВМС предоставил возможность выявить статистически значимые различия между ними и идентифицировать ключевые предикторы рецидивирования.

Морфологический этап исследования характеризуется применением современных методов гистологического и иммуногистохимического анализа образцов эндометрия, что позволило получить объективные данные о структурных и молекулярных особенностях тканей при различном течении заболевания. Надежность полученных результатов подтверждается выявлением статистически значимых различий в экспрессии маркеров воспаления и фиброгенеза между группами пациенток с первичными и рецидивирующими синехиями.

Проспективный этап исследования, направленный на оценку эффективности разработанного комплексного метода лечения в сравнении с традиционным подходом, характеризуется методологической строгостью и применением объективных критериев оценки результатов терапии. Трехмесячный период наблюдения с проведением контрольной офисной гистероскопии обеспечил достоверную оценку частоты рецидивов в сравниваемых группах.

Статистическая обработка данных проведена с использованием современного программного обеспечения и адекватных методов анализа. Для количественных переменных применялись параметрические и непараметрические критерии в зависимости от характера распределения данных. Бинарные и категориальные переменные анализировались с помощью критерия χ^2 , точного критерия Фишера и расчета отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Многофакторный анализ использовался для выявления независимых предикторов рецидива ВМС и построения прогностических моделей с последующей оценкой их чувствительности и специфичности. Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Разработанные математические модели прогнозирования риска рецидива ВМС подверглись тщательной валидации, что подтверждается их высокими операционными характеристиками: чувствительность 85,9% и специфичность 90,5% для модели на основе клинико-anamnestических предикторов; чувствительность 85,7% и специфичность 82,8% для модели с использованием морфологических и иммуногистохимических маркеров.

Эффективность предложенного комплексного метода лечения ВМС подтверждается статистически значимым ($p < 0,001$) снижением частоты рецидивов в 3,5 раза по сравнению с традиционным подходом, что свидетельствует о высокой практической значимости разработанной методики.

Таким образом, диссертационное исследование характеризуется высокой степенью достоверности полученных результатов, что обусловлено комплексным подходом к изучаемой проблеме, применением современных методов диагностики и лечения, а также корректной статистической обработкой данных. Сформулированные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования и имеют важное научно-практическое значение для современной гинекологии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Исмаилзаде С.Я. выполнена в рамках направления научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Ценность для науки и практики результатов работы

Диссертационное исследование, посвященное прогнозированию и профилактике рецидивов внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста, представляет значительную ценность для современной гинекологии и репродуктивной медицины с учетом высокой медико-социальной значимости данной патологии и ее негативного влияния на фертильность.

Полученные результаты вносят существенный вклад в понимание патогенетических механизмов формирования и рецидивирования внутриматочных синехий. Выявление ключевой роли персистирующего воспаления и активации профиброгенных сигнальных путей, выражающейся в повышенной экспрессии CD138, CD56, MMP-9, TNF-II, TGFB1 и CTGF, имеет фундаментальное значение для дальнейших исследований в этой области. Особую научную ценность представляет установленная взаимосвязь между морфологическими изменениями эндометрия и риском рецидива ВМС, что открывает новые возможности для прогнозирования течения заболевания и персонализации лечебно-профилактических мероприятий.

Определение и статистическое подтверждение значимости клинико-анамнестических факторов риска рецидива ВМС, среди которых наибольшее значение имеют морфологически верифицированный хронический эндометрит (ОШ=10,45), ожирение (ОШ=5,77), хронический вагинит (ОШ=4,54) и хирургические аборт в анамнезе (ОШ=4,13), позволяет стратифицировать пациенток по группам риска и индивидуализировать подходы к профилактике рецидивов. Выявленные закономерности создают научную основу для разработки программ скрининга и раннего выявления женщин с высоким риском рецидивирующего течения заболевания.

Разработанные гистероскопические критерии диагностики рецидивирующих ВМС представляют ценный инструмент для клинической практики. Идентификация таких специфических признаков, как атрофия эндометрия, облитерация истмического отдела и микрополипоз эндометрия, обеспечивает своевременную диагностику и оценку эффективности проводимого лечения.

Особую практическую значимость имеют разработанные математические модели прогнозирования риска рецидива ВМС, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью. Применение этих моделей в клинической практике позволяет выделить группы высокого риска и своевременно проводить целенаправленные профилактические мероприятия.

Значительную ценность представляет созданный и внедренный оригинальный комплексный метод лечения ВМС, эффективность которого подтверждена статистически значимым снижением частоты рецидивов в 3,5 раза по сравнению с традиционным подходом (14% против 49%, $p < 0,001$). Предложенный метод, сочетающий гистероскопический адгезиолизис с имплантацией противоспаечного барьерного геля, циклическую

гормонотерапию и воздействие физическими факторами, значительно улучшает исходы лечения и репродуктивный прогноз пациенток.

Результаты исследования позволяют оптимизировать тактику ведения пациенток с ВМС за счет персонализированного подхода к профилактике рецидивов. Комплексная оценка клинико-anamnestических факторов риска, морфологических и иммуногистохимических маркеров обеспечивает возможность раннего выявления пациенток с высоким риском рецидива и своевременного проведения превентивных мероприятий.

Таким образом, результаты диссертационного исследования не только расширяют фундаментальные представления о патогенезе рецидивирующих ВМС на молекулярно-клеточном уровне, но и предлагают эффективные подходы к их прогнозированию, профилактике и лечению. Работа имеет высокую научно-практическую значимость и открывает перспективы для дальнейшего совершенствования методов предупреждения рецидивов внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

Результаты клинико-anamnestического анализа, морфологических и ИГХ исследований с обсуждением полученных результатов и предлагаемым на основе полученных данных алгоритмом опубликованы автором в научных трудах: всего 13 в центральной печати, из них в Scopus -3; в изданиях, рекомендованных ВАК – 7; выступлений с докладами на международных конференциях – 2.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы построена традиционно - в монографическом стиле, изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 29 рисунками. Список литературы включает 163 источника, в том числе 149 иностранных. Работа написана лаконичным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК и РУДН.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность исследования проблемы внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста, акцентируя внимание на высокой частоте рецидивов после хирургического лечения и необходимости разработки эффективных методов их прогнозирования и профилактики. Четко и логически последовательно сформулированы цель и задачи исследования, направленные на улучшение исходов лечения данной патологии.

В обзоре литературы (Глава 1) представлен всесторонний анализ современного состояния проблемы внутриматочных синехий, включая эпидемиологические аспекты, этиопатогенетические механизмы, методы диагностики и существующие подходы к лечению и профилактике рецидивов. Особое внимание уделено анализу эффективности различных адъювантных методик и факторам, влияющим на результаты лечения. Обзор демонстрирует глубокую теоретическую подготовку автора и способность к критическому осмыслению имеющихся научных данных.

Глава 2 содержит детальное описание дизайна исследования, характеристики обследованных пациенток, критерии включения и исключения, а также подробное описание использованных клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических методов исследования. Представлена методология статистического анализа, что свидетельствует о продуманном методологическом подходе к решению поставленных задач.

В главе 3 автор представляет результаты анализа клинико-анамнестических характеристик пациенток с впервые выявленными и рецидивирующими внутриматочными синехиями. На основе расчета отношения шансов идентифицированы ключевые факторы риска рецидива, среди которых наибольшую значимость имеют хронический эндометрит, ожирение, хронический вагинит и хирургические аборты в анамнезе. Выявленные закономерности создают основу для раннего выявления пациенток группы высокого риска и персонализации профилактических мероприятий.

Глава 4 посвящена результатам морфологического и иммуногистохимического исследований эндометрия. Выявлены и охарактеризованы специфические изменения эндометрия при рецидивирующих ВМС, включая отложение коллагена вокруг желез, диффузный и очаговый фиброз стромы, склеротические изменения спиральных артерий. Установлены закономерности экспрессии маркеров воспаления (CD138, CD56, MMP-9, TNF- α) и профиброгенных факторов (TGFB1, CTGF), что вносит существенный вклад в понимание патогенеза рецидивирующего течения заболевания на молекулярно-клеточном уровне.

В главе 5 представлены разработанные автором математические модели прогнозирования риска рецидива ВМС. Первая модель, основанная на клинико-анамнестических параметрах, характеризуется высокой чувствительностью (85,9%) и специфичностью (90,5%). Вторая модель, использующая морфологические и иммуногистохимические предикторы, также демонстрирует высокие операционные характеристики (чувствительность 85,7%, специфичность 82,8%). Предложенные модели представляют ценный инструмент для клинической практики, позволяющий индивидуализировать подходы к профилактике рецидивов.

Глава 6 содержит описание разработанного комплексного метода лечения и профилактики рецидивов ВМС, включающего гистероскопический адгезиолизис, имплантацию противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и физиотерапевтическое воздействие. Представлены результаты сравнительного анализа эффективности предложенного метода по сравнению с традиционным подходом, демонстрирующие значимое снижение частоты рецидивов (14% против 49%, $p < 0,001$), что подтверждает высокую клиническую эффективность разработанной методики.

В разделе "Обсуждение собственных результатов" автор проводит всесторонний анализ полученных результатов в контексте современных научных данных, критически оценивает собственные находки и сопоставляет их с результатами других исследователей. Это свидетельствует о научной зрелости автора и глубоком понимании изучаемой проблемы.

В заключении логично и последовательно подведены итоги исследования, сформулированы основные выводы и практические рекомендации, отражающие решение поставленных задач и достижение цели исследования.

Анализ диссертационной работы позволяет сделать вывод о ее высоком научно-методическом уровне. Автор демонстрирует способность к постановке и решению сложных научных задач в области репродуктивной медицины. Работа имеет существенную теоретическую и практическую значимость для совершенствования подходов к

прогнозированию, профилактике и лечению рецидивирующих внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Автор внесла основной вклад в выбор темы диссертационной работы, непосредственно участвовала во всех этапах работы, от постановки цели и формулирования задач до обобщения результатов исследования и написания публикаций. Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%.

Диссертационное исследование Исмаилзаде С.Я. представляет новый взгляд на проблему внутриматочных синехий, основанный на комплексном анализе механизмов их рецидивирования. Впервые установлена ключевая роль персистирующего воспаления и профиброгенных факторов в патогенезе рецидивов, доказанная повышенной экспрессией CD138, CD56, MMP-9, TNF-II, TGFβ1 и CTGF в эндометрии. Выявлены значимые клинико-анамнестические предикторы рецидивирования, определены информативные гистероскопические критерии диагностики. Разработанные математические модели прогнозирования риска рецидива ВМС демонстрируют высокую диагностическую точность. Предложенный комплексный метод лечения, сочетающий гистероскопический адгезиолизис с барьерным гелем, гормонотерапию и физиотерапию, показывает значительное снижение частоты рецидивов в сравнении с традиционным подходом. Практические рекомендации имеют высокую клиническую ценность и могут быть рекомендованы к широкому внедрению в практическое здравоохранение.

Результаты диссертационного исследования Исмаилзаде С.Я. внедрены в клиническую практику гинекологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко» и в работу патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №31 имени академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Рукопись завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследования, научно обоснованы и содержат признаки новизны.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат последовательно освещает методологию и методы исследования проведенной работы, раскрывает основное содержание диссертации и содержит научное обоснование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Замечаний по работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии — прогнозирования и профилактики рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук в соответствии с пунктом 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного протоколом Ученого совета РУДН УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор, Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв о кандидатской диссертации Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте» обсужден на ученом совете государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» «27» мая 2025 г. (протокол № 7.3.5/19).

Главный научный сотрудник отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор

Щукина
Наталья Алексеевна

Руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского доктор медицинских наук (3.3.2. Патологическая анатомия)

Барина
Ирина Владимировна

Подписи профессора Щукиной Натальи Алексеевны и д.м.н. Бариновой Ирины Владимировны удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого совета ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского доктор медицинских наук



Никольская
Ирина Георгиевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»
101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а Тел. +7-495-625-63-17
E-mail: mz_moniiag@mosreg.ru; Сайт: moniiag.ru