

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Андреевой Елены Николаевны на диссертационную работу Артеменко Юлии Сергеевны «Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. Проблема аномальных маточных кровотечений (АМК) остается одной из наиболее значимых и актуальных в современной гинекологии, равно как и в акушерстве, и в репродуктивной медицине. Несмотря на многочисленные исследования в области диагностики и лечения АМК, популяционная частота этого заболевания в мире не снижается и составляет от 3% до 52% (Jain V. et al., 2022).

Доказано, что АМК оказывает значительное негативное влияние на различные аспекты жизни женщин, включая физическое здоровье, социальную адаптацию, эмоциональное состояние и материальное благополучие. Хронические АМК не только ухудшают качество жизни, но зачастую могут привести к тяжелым последствиям для здоровья, таким, как железодефицитная анемия (Donnez J. et al., 2022). По глобальным оценкам, анемия осложняет порядка 30% случаев АМК, что значительно повышает популяционный риск материнской заболеваемости и смертности (ВОЗ, 2019). Особенно высок этот риск у женщин, у которых ранее уже была диагностирована анемия, связанная с хроническими АМК.

Вместе с тем в настоящее время остаются открытыми вопросы патогенеза, лечения и профилактики АМК, вызванных дисфункцией эндометрия (АМК-Е). На практике их доля в общей структуре причин АМК достигает 50% (Reavey J.J. et al., 2021), однако следует подчеркнуть отсутствие специфичных биомаркеров и предикторов риска этого заболевания, что препятствует его профилактике и персонификации ведения таких пациенток.

Особую проблему, значимую для репродуктивного здоровья женщин XXI века, представляет ожирение, получившее статус неинфекционной

пандемии. На данный момент 38% населения Земли страдает ожирением или имеет избыточный вес (World Obesity Federation, 2023). По данным официальной статистики, с 2016 года доля лиц с избыточной массой тела среди россиян стабильно превышает 60%, а доля лиц с ожирением – 20%. Это подчеркивает не только федеральный масштаб проблемы, но и острую необходимость неотложных мер по предотвращению и лечению у женщин ожирения и его репродуктивно значимых последствий в целях улучшения общественного здоровья, демографических показателей и благополучия населения в целом.

Вместе с тем, в настоящее время влияние ожирения на функциональную активность эндометрия, процессы его регенерации и восстановления во время нормального менструального кровотечения изучено весьма фрагментарно (Reavey J.J. et al., 2021), в связи с чем отсутствует единая концепция особенностей патогенеза и клинических проявлений АМК на фоне ожирения.

Несмотря на наличие актуальных отечественных клинических рекомендаций по АМК, предусматривающих стандартизацию подходов к ведению пациенток на основе классификации PALM-COEIN, и доступность широкого спектра методов диагностики АМК, включая ультразвуковое исследование, гистероскопию и биопсию эндометрия, проблема профилактики рецидивов АМК далека от своего разрешения. Современная парадигма ведения пациенток ориентирована на причину заболевания и зачастую назначения при АМК ограничены гормональной терапией, которая не всегда позволяет достичь желаемого результата. В то же время хирургические методы лечения у пациенток, еще не реализовавших детородную функцию, как правило, не применимы. В связи с этим крайне актуален поиск маркеров и разработка технологий прогнозирования риска рецидивов АМК, позволяющих обосновать и реализовать комплекс результативных мер по их персонализированной профилактике.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Артеменко Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование и профилактика

аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте», имеющее целью улучшение исходов лечения АМК у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ожирением, чрезвычайно актуально, представляет интерес в теоретическом плане и имеет прикладное значение.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны. Это подтверждается логикой дизайна исследования, достаточной по объему выборкой пациенток, а также использованием современных высокоинформативных методов исследования (лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, морфологические, иммуногистохимические), позволяющих выявить и доказать необходимые закономерности.

Автором проведено открытое, обсервационное, комбинированное исследование, включающее ретроспективный и проспективный этапы. На ретроспективном этапе произведена выкопировка данных из 632 историй болезни пациенток, госпитализированных в гинекологический стационар с верифицированным диагнозом АМК (N92.0, N92.3). С целью выявления особенностей структуры причин АМК, когорта пациенток была стратифицирована на две группы: имеющие ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) и нормовесные ($ИМТ = 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$). С позиции достоверности важно, что отправной точкой для анализа автор использовала доковидный период.

На втором этапе (проспективном) была сформирована независимая когорта из 159 пациенток репродуктивного возраста, госпитализированных по причине АМК. С целью выявления клиничко-anamnestических особенностей, генетических детерминант и патоморфологических особенностей эндометрия участницы этого этапа также были стратифицированы на две группы в зависимости от наличия/отсутствия ожирения. Для поиска предикторов рецидивов АМК когорта пациенток с ожирением ($n=84$) также была разделена: 38 пациенток с рецидивами АМК и 46 – с первым эпизодом в жизни.

Следует отметить адекватный выбор методов статистического анализа данных (расчет отношения шансов, ROC-анализ, бинарная логистическая регрессия), что в итоге позволило автору реализовать поставленные задачи и цель исследования, разработав новое техническое решение научной задачи по прогнозированию и профилактике рецидивов АМК репродуктивного периода жизни в когорте пациенток, страдающих ожирением.

Работа выполнена на высоком методическом уровне и имеет внутреннее единство, отраженное в положениях, выносимых на защиту. Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, концептуально обоснованы, подтверждены фактическим материалом и обобщают результаты, полученные на всех этапах исследования.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа Артеменко Юлии Сергеевны соответствует направлению научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН "Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях" (номер государственной регистрации 01.9.70 00 7346, шифр темы 317712). Исследование выполнено в рамках инициативной темы № 030145-0-000 «Разработка методики прогнозирования и профилактики аномальных маточных кровотечений при ожирении у женщин репродуктивного возраста».

Научная новизна исследования. Научная новизна диссертации несомненна. Автором разработана принципиально новая научная идея, существенно дополняющая современную парадигму патогенетической роли ожирения в развитии АМК и их рецидивов, получено ее подтверждение на морфологическом уровне и с позиций генетической детерминированности.

Показана роль патологической активации неоангиогенеза в строме эндометрия на фоне дефекта гипоксического ответа в эндометрии (увеличение экспрессии эндотелиального маркера CD34+ и eNOS), а также замедления регенерации ткани эндометрия (повышение экспрессии ARID1a в железах

эндометрия) при АМК-Е на фоне ожирения. Впервые выявлены клиничко-анамнестические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические предикторы риска рецидивов АМК у женщин с ожирением репродуктивного возраста: курение, ВЗОМТ в анамнезе, длительность менструации более 6 дней, степень защиты используемых гигиенических средств ≥ 6 , окружность талии $\geq 102,5$ см, носительство гетерозиготного генотипа *TC* по *eNOS T786C* и гетерозиготного генотипа *CA* по *VEGF-A C2578A*, а также особенности экспрессии маркеров CD34+ и eNOS в эндометрии.

В ходе исследования разработаны оригинальные математические модели прогноза риска рецидивов АМК при ожирении в репродуктивном возрасте на основании выявленных клиничко-анамнестических (Модель 1), клиничко-анамнестических и молекулярно-генетических (Модель 2) и иммуногистохимических (Модель 3) предикторов, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

Выявленные закономерности позволили научно обосновать персонализированный подход к ведению пациенток репродуктивного возраста с данной патологией и разработать конкретные практические рекомендации по прогнозированию и профилактике рецидивов.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Научная значимость исследования заключается в существенном расширении и углублении представления о патогенезе АМК у женщин с ожирением. Установленная автором роль патологической активации неоангиогенеза и дефекта гипоксического ответа в нарушении регенерации ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, позволяет объяснить особенности структуры АМК в изучаемой когорте и наличие предпосылок к рецидивирующему течению АМК. В работе показано, что у пациенток ожирением при АМК в биоптатах эндометрия значимо чаще ($p=0,026$) выявляли нормальную структуру эндометрия (41,7% против 32,0% у нормовесных), преимущественно картину эндометрия фазы десквамации (32,1% против 16,0%). Другими словами, на фоне ожирения обычная

менструация имеет тенденцию протекать как АМК, а именно – АМК-Е. Однако отсутствие изменений в эндометрии на практике подразумевает отсутствие необходимости давать какие-либо рекомендации по профилактике рецидива. Между тем, как минимум, риски анемии уже имеют место быть. Расширение сведений о клинико-анамнестических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических предикторах риска рецидивов АМК у женщин репродуктивного возраста с ожирением значительно углубляет понимание коморбидных репродуктивно значимых рисков изучаемой когорты, а представленные данные создают научную основу для разработки персонализированных подходов к прогнозированию и профилактике рецидивов АМК у пациенток с ожирением.

Практическую значимость исследования подтверждают три разработанные математические модели прогнозирования риска рецидивов АМК при ожирении с учетом персональных клинико-анамнестических и молекулярно-генетических данных, а также иммуногистохимических особенностей эндометрия. Предложенный алгоритм персонифицированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с АМК и ожирением, в основу которого легли вышеперечисленные математические модели, предполагает выделение групп риска рецидивов АМК, обоснование необходимости углубленного обследования, конкретные практические рекомендации, не выходящие за рамки актуальных клинических протоколов, и дает возможность мониторингирования риска рецидивов АМК в динамике.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику подразделения ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, а также в учебный процесс на додипломном и последипломном этапах высшего медицинского образования на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО медицинского института РУДН.

Оценка содержания работы. Диссертация Артеменко Юлии Сергеевны построена традиционно, изложена на 187 страницах печатного текста и

состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, а также списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 26 рисунками, что облегчает понимание и восприятие изложенного материала. Библиография включает 221 источник, 31 из них отечественных, 190 - зарубежных авторов. Работа написана хорошим литературным языком, имеет четкую структуру и логическую последовательность. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ВАК РФ и РУДН.

Во Введении автор обосновывает актуальность темы исследования, четко формулирует его цель и задачи. В этом разделе кратко представлены методология и методы исследования, изложены положения, выносимые на защиту. Приводятся сведения об апробации результатов и их внедрении в практику, включая выступления с докладами на отечественных и международных конференциях и конгрессах.

В Обзоре литературы отражен современный взгляд на изучаемую проблему, который отражает широкую эрудицию автора в данном вопросе. Подробно освещена современная парадигма этиологии и патогенеза АМК, описаны представления об особенностях морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с АМК-Е. В контраверсионном стиле представлен обзор возможной патогенетической роли ожирения в развитии АМК, а также их генетических детерминант. Обзор завершается кратким резюме, где сформулированы недостаточно изученные и перспективные аспекты проблемы.

Во второй главе представлена методология исследования, подробно описаны использованные клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, патоморфологические и иммуногистохимические методы, а также методы статистической обработки данных.

Третья глава посвящена анализу структуры причин госпитализации в гинекологический стационар и место АМК в ней, а также структуры причин

АМК у пациенток репродуктивного возраста и выявлению ее особенностей у пациенток с ожирением. В этой главе подробно раскрыта клиническая характеристика участниц исследования, представлены ее особенности у пациенток с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными. Установлены клинико-anamnesticheskie факторы, определяющие высокий риск рецидивов АМК у пациенток с ожирением.

Четвертая и пятая главы содержат собственные результаты лабораторных, молекулярно-генетических, патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования. Полученные результаты подробно описаны, главы иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, что упрощает восприятие материала и демонстрирует их достоверность и статистическую значимость. В этих разделах работы описаны генетические и иммуногистохимические предикторы риска рецидивов АМК у пациенток с ожирением, представлены результаты поиска их взаимосвязей с иммуногистохимическими особенностями эндометрия, что позволило расширить представления о патогенезе АМК-Е у пациенток с ожирением и получить обоснование собственной концепции риска их развития.

Шестая глава в данном исследовании является ключевой, поскольку описывает представленное автором новое техническое решение научной задачи, которой посвящена работа. На основании выявленных в ходе исследования клинико-anamnesticheskih, молекулярно-генетических и иммуногистохимических предикторов риска рецидивов АМК у пациенток репродуктивного возраста с ожирением разработаны три математические модели его прогноза, которые легли в основу персонифицированной модификации автором алгоритма тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с ожирением и АМК в анамнезе.

Следующая глава посвящена обсуждению результатов, полученных в ходе исследования. Автор проводит углубленный анализ полученных данных, сопоставляя их с результатами других исследователей. Глава написана в контраверсионном стиле, материал изложен ясно и доходчиво. Интерпретация

результатов демонстрирует самостоятельность и критическое мышление, а также способность автора формулировать и обосновывать собственную позицию по изучаемому вопросу.

Выводы и практические рекомендации полностью отражают основные результаты работы и имеют большое значение для практического здравоохранения. Список литературы включает достаточное количество отечественных и зарубежных источников последних лет, соответствующих теме диссертации. Замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Ознакомление с диссертацией свидетельствует о личном вкладе автора в выполненное исследование, от забора материала и систематизации данных, до их статистического анализа и подготовки публикаций к печати. Впечатляет, что автор самостоятельно сделала 1500 микрофотографий образцов эндометрия с ИГХ реакцией с последующей оценкой ИГХ окрашивания маркеров и расчетом доли площади занимаемой экспрессии.

По теме диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, из них 7 статей в изданиях, цитируемых в базе Scopus, 8 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН. Полученные результаты обсуждены и одобрены на 10 общероссийских и международных конгрессах, отмечены дипломами двух общероссийских конференций.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Общая оценка работы положительная.

Заключение. Диссертационная работа Артеменко Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение научной задачи, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии — улучшение исходов лечения аномальных маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ожирением. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук,

согласно п. 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 ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор, Артеменко Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заместитель директора Центра –
директор Института репродуктивной
медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, профессор кафедры
репродуктивной медицины и хирургии
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
доцент



Андреева Елена
Николаевна

Подпись д.м.н., доцента Андреевой Елены Николаевны удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник



Дзеранова Лариса
Константиновна

«26» августа 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
Тел. +7(495) 668-20-79
e-mail: obr@endocrincentr.ru