

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «Уральский НИИ
ОММ» Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ,
Мальгина Галина Борисовна


« 08 » августа 2023г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Хрипач Елизаветы Аркадьевны на тему: «Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4.

Акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной диссертации

Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия (ПМВА) возникает примерно у 45% женщин в постменопаузе. Симптомами ПМВА являются диспареуния, сухость, изменение pH влагалища, нарушения со стороны мочеиспускания и половых органов. Снижение уровня эстрогена в сыворотке крови после менопаузы вызывает эти симптомы. ПМВА

потенциально негативно влияет на качество жизни и может быть приводить к вторичным заболеваниям, таким как инфекция мочевыводящих путей.

Европейское вульвовагинальное эпидемиологическое исследование (EVES) недавно определило распространенность ПМВА, подтвержденную оценкой гинекологического статуса, среди всех женщин в постменопаузе как 81,3%, а распространенность хотя бы одного симптома вульвовагинальной атрофии - как 92,8%. Диагноз ПМВА и наличие симптомов зависят от возраста и времени, прошедшего с момента менопаузы, что говорит о важности раннего терапевтического вмешательства.

В рутинной практике ПМВА лечат с помощью заместительной гормональной терапии (ЗГТ), обычно эстрогенами. Эстрогеновая терапия достаточна для восстановления нормальной кислотности влагалища и состава микрофлоры, способствует утолщению эпителия, вызывая увеличение выделения слизи, что помогает облегчить симптомы. Однако несмотря на доказанную безопасность местной эстрогенотерапии, высокая распространенность гормонофобии и опасений женщин по поводу применения эстрогенов приводят к отказу от лечения, что значительно снижает его результаты. Кроме того, пациентки со злокачественным заболеванием молочной железы требуют особого подхода к терапии, поскольку любые гормональные методы терапии (и локальная эстрогенотерапия, и МГТ) им не показаны, эффективность симптоматических средств ограничена временем лечения и не приводит к долгосрочным результатам.

В настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о безопасности и эффективности лазерных и энергетических устройств для лечения заболеваний женской мочеполовой системы. В нескольких исследованиях CO₂-лазерное лечение привело к улучшению средних баллов и улучшению показателей вульвовагинального здоровья с использованием валидированных и объективных шкал, которые были статистически значимыми и сохранялись до 12-месячного наблюдения.

Однако представленные результаты свидетельствуют о том, что продолжительность постменопаузы влияет на эффективность фракционного CO₂ лазерного лечения вульвы и влагалища для восстановления нормального или почти нормального мочеполового здоровья и что раннее вмешательство улучшает результаты. Необходимы дополнительные клинические исследования для оценки долгосрочного профиля безопасности и клинических результатов применения лазеров и энергетических устройств для лечения симптомов, связанных с вульвовагинальной атрофией.

Таким образом, диссертационная работа Хрипач Елизаветы Аркадьевны на тему «Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита», направленная на улучшение исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом, является чрезвычайно актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертационное исследование улучшает понимание и расширяет существующую базу знаний о развитии и прогрессировании атрофического вагинита у женщин в постменопаузе. Оно предоставляет важную информацию о факторах риска, связанных с этим заболеванием. Исследование подчеркивает высокую частоту сексуальной дисфункции в исследуемой группе, проливая свет на различные типы сексуальных расстройств. Исследование подтверждает, что эти проблемы могут привести к снижению качества жизни этих пациентов. Диссертант выявил закономерности, которые дополняют текущее представление о патогенной роли дефектной экспрессии определенных промежуточных миофиламентов - десмина, виментина, миозина гладких мышц и коллагена IV типа, что

происходит на фоне значительного воспалительного процесса в эпителии влагалища пациенток, участвовавших в исследовании. Исследование также обосновывает преимущества лазерной ремоделирующей терапии для пациенток, страдающих серьезными сексуальными расстройствами на фоне постменопаузального атрофического вагинита.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертация Хрипач Елизаветы Аркадьевны представляет собой безупречный научный труд, не вызывающий сомнений в обоснованности содержащихся в нем положений, выводов и рекомендаций. Это связано, прежде всего, с тщательно исходно разработанным дизайном исследования, которым автор руководствовался в ходе выполнения работы. Усилия автора по установлению достоверности результатов заслуживают похвалы, а современные статистические методы и объем морфологических и ИГХ исследований подтвердили достоверность полученных выводов.

Проведенное автором диссертационное исследование позволило сформулировать статистически значимые положения, выводы и рекомендации, на которые можно опираться при ведении пациенток с ПМАВ. Использованные статистические методы обеспечили надежность и точность полученных результатов, заложив прочную перспективу для будущих исследований в этой области. В ходе проспективного этапа исследования автор самостоятельно проанализировала результаты обследований 114 женщин с верифицированным диагнозом «N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит».

Согласно дизайну исследования из 190 женщин постменопаузального возраста 114 пациенток в возрасте около 52 лет с диагнозом N95.2 дали согласие на участие. Исключения были связаны с

несоответствием критериям, несоблюдением требований или переездом. Участницы были разделены на две группы. Группа I (n=59) получала лечение суппозиториями с эстриолом 0,5 мг ежедневно в течение четырех недель и дважды в неделю в течение следующих восьми недель. Группа II (n=55) проходила вульвовагинальное лазерное ремоделирование с помощью аппарата SmartXide2 V2LR Monalisa Touch. Эффективность лечения оценивалась до лечения и через шесть месяцев после терапии, общий срок наблюдения составил девять месяцев. Контрольная группа (n=30) состояла из женщин аналогичного возраста без того же диагноза. Симптомы ПМАВ у исследуемой когорты оценивались по 5-балльной шкале D.Barlow, также проводились гинекологические осмотры, рН-метрия и оценка качества жизни результатов лечения с помощью FSFI, шкалы Лайкерта, VAS и опросника SF-36. Морфологические исследования проводились на двух образцах вагинальной ткани от каждой пациентки, взятых до и после терапии ПМАВ, что дало 516 исследований образцов. Результаты сравнивали с морфологической контрольной группой из 30 пациенток без постменопаузального атрофического вагинита.

Положения, выносимые на защиту, в полной мере соответствуют цели и задачам и являются научно обоснованными. Автором получены аргументированные данные и сделаны обоснованные выводы, которые согласуются с целью и задачами работы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Хрипач Е.А. 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).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Хрипач Елизаветы Аркадьевны, имеющие целью улучшение исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом, представляют как прикладной, так и фундаментальный интерес и, безусловно, являются актуальными и современными. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное практическое значение для решения актуальных проблем клинической гинекологии.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Хрипач Е.А. построена традиционно - в монографическом стиле, изложена на 202 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. Текст работы иллюстрирован 52 таблицами и 68 рисунками. Библиография включает 188 источников, из которых 22 публикаций представлены отечественными источниками, а 166 – иностранными. Работа написана лаконичным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК и РУДН.

Во введении научно обоснована актуальность и значимость разработанной темы, перспективная научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, четко сформулирована цель, изложенные задачи соответствуют цели работы, подробно освещены материалы и методы исследования.

В обзоре литературы подробно раскрыты современные подходы отечественных и зарубежных исследователей к проблеме ПМАВ, её неоднозначность и контраверсионность, ясно обозначено отсутствие решения данной проблемы в современной гинекологии. Хрипач Елизаветой Аркадьевной полностью раскрыта тема диссертации, обосновано

направление исследований, формулировка цели (улучшение исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом) и задач исследования. Обзор литературы демонстрирует полный охват автором изучаемой научной проблемы и свидетельствует о его умении анализировать материал.

Вторая глава представлена подробным анализом клинико-анамнестических характеристик групп обследованных пациенток в зависимости от возраста, анамнеза жизни, наличия соматических и гинекологических болезней, результатов диагностических исследований. После расчёта отношения шансов (ОШ) были выявлены ключевые клинико-анамнестические факторы риска развития ПМАВ.

В третьей главе представлены результаты объективных методов исследования, оценивается степень атрофии пациенток изучаемой когорты и их кольпоскопическая картина, а также проводится оценка частоты возврата симптомов после лечения.

В четвертой главе подробно отражены результаты патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования. Продемонстрированы отличия в экспрессии маркеров ангиогенеза и атрофии, а также и маркеров ремоделирования мышечного компартмента в стенках влагалища у здоровых пациенток и пациенток с ПМАВ. Исследование выявляет вклад этих факторов в развитие вульвовагинальной атрофии.

В пятой главе обсуждаются показатели качества жизни и сексуальной функции пациенток изучаемой когорты до и после лечения в целях оценки эффективности лазерной ремоделирующей терапии на морфофункциональное состояние эпителия влагалища.

Шестая глава посвящена обсуждению результатов, в которой обобщены материалы предыдущих глав, подробно изложены авторское осмысление и интерпретация полученных данных. Глава изложена в дискуссионном стиле. В результате прочтения диссертации формируется

впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, демонстрирующем умение формулировать и решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

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 позволило по-новому взглянуть на постменопаузальный атрофический вагинит и обосновать применение лазерной терапии для его смягчения. Используя сочетание клинических, морфологических и иммуногистохимических методов исследования в сочетании с лечением CO₂-лазером, была разработана индивидуальную стратегию ведения пациенток, учитывающая аспект сексуальной дисфункции. Доказано значительное снижение частоты повторного появления субъективных симптомов в течение шести месяцев после прекращения лечения: вагинальных симптомов в 2,2 раза, сексуальных - в 2,5 раза, мочевых - в 5,4 раза. Кроме того, доказано значительное снижение интенсивности проявлений атрофического вагинита - в 2,7 раза по шкале индекса здоровья влагалища D. Barlow и в 1,4 раза по шкале G.Bachmann, что подчеркивает значимость исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Хрипач Е.А. а в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в педагогической деятельности для обучения студентов

медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, а также на факультетах дополнительного профессионального образования.

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. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, полученные результаты отражены в 15 обзорных и оригинальных статьях в российских и зарубежных журналах, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, 8 – в журналах, индексируемых в базе Scopus и/или Web of Science.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Таким образом, диссертационная работа Хрипач Елизаветы Аркадьевны на тему «Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, которая содержит новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – улучшение исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология согласно п. 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019г.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Хрипач Елизаветы Аркадьевны на тему «Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита» обсужден на Ученом

совете федерального государственного бюджетного учреждения
«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и
младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
« 08 » 08 2023 года (протокол № 7).

Заведующая гинекологическим
отделением, руководитель научного
отдела сохранения репродуктивной
функции ФГБУ «Уральский НИИ
ОММ» МЗ РФ, доктор медицинских
наук, доцент (3.1.4. - акушерство и
гинекология)

Михельсон Анна
Алексеевна

Подпись д.м.н., доцента Михельсон Анны Алексеевны удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Уральский
НИИ ОММ», МЗ РФ, кандидат
медицинских наук



Бычкова Светлана
Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской
Федерации
Россия, 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1
Тел. 8 (343) 371-00-78;
E-mail: omm@niiomm.ru;
Сайт: niiomm.ru
« 8 » 08 2023г.