

## ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гречканева Геннадия Олеговича на диссертационную работу 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**

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) - относительно новый термин, впервые введенный в 2014 году консенсусом Международного общества по изучению сексуального здоровья женщин и Североамериканского общества менопаузы. ГУМС, ранее известный как вульвовагинальная атрофия, атрофический вагинит или урогенитальная атрофия, — это термин, описывающий спектр изменений, вызванных недостатком эстрогенов в период менопаузы. 50-70% женщин в постменопаузе имеют симптомы постменопаузальной вульвовагинальной атрофии (ПМВА), по крайней мере, в той или иной степени.

По сей день, несмотря на высокую распространенность, ПМВА остается крайне недодиагностированным, в основном из-за нежелания женщин обращаться за помощью из-за смущения или в результате того, что многие женщины считают его нормальной чертой естественного старения. Однако во многих случаях нежелание медицинских работников решать эти вопросы является основной причиной недостаточной осведомленности об этом синдроме среди пострадавших женщин.

Руководство Североамериканского общества по менопаузе настоятельно рекомендует использовать безрецептурные препараты в качестве первой линии лечения ГУМС, а вагинальный эстроген - в качестве второй линии лечения для пациентов с умеренной и тяжелой степенью атрофии. В рандомизированных контролируемых исследованиях пациенток, вагинальные эстрогены (такие как вагинальные кольца, таблетки или кремы) в 4-12 раз чаще приводят к улучшению

симптомов, чем плацебо, и различий в эффективности между этими препаратами эстрогенов не наблюдалось.

Несмотря на доказанную безопасность местной эстрогенотерапии, гормонофобия чрезвычайно распространена во всем мире, и опасения женщин по поводу местного применения эстрогенов приводят к некомплаентности и отказу от лечения, что влияет на его результат. Опасения по поводу побочных эффектов локальных эстрогенов высказывают 55,7% респонденток, 24,6% боятся развития рака, а 19,7% — других неизвестных последствий от длительного применения препарата.

В середине 2010-х годов вагинальные энергетические устройства (такие как фракционные CO<sub>2</sub> лазеры, лазеры на иттрий-алюминиевой основе с допированием эрбия [Er:YAG], диодные лазеры или радиочастотная абляция) появились в качестве нового потенциального метода лечения ПМВА. Не так много исследований высокой степени доказательности подтверждают использование вагинальных энергетических устройств для лечения ГУМС. Систематический обзор, опубликованный в 2021 году, выявил 26 исследований с 2678 участницами, у которых была ПМВА и которые лечились с помощью вагинального лазера или энергетического устройства. Большинство исследований (23 из 26) были проспективными или ретроспективными, и в которых сообщалось о положительных результатах - чаще всего об улучшении показателей индекса сексуальной функции женщины - при использовании вагинального CO<sub>2</sub>-лазера; однако качество доказательств было низким, с высоким риском необъективности.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Хрипач Е.А. на тему «Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита», направленное на улучшение исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом, является чрезвычайно актуальным.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Использование современных диагностических, инструментальных методов исследования, а также тщательная статистическая обработка данных

позволяет говорить о достаточно высокой степени достоверности полученных в ходе исследования результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации Хрипач Елизаветы Аркадьевны, обоснованы и достоверны, так как основаны на фактическом материале достаточного для статистического анализа объема и адекватно построенном дизайне исследования.

Дизайн исследования: открытое, сравнительное, независимое, проспективное клинико-морфологическое исследование. Объектом исследования явились женщины с верифицированным диагнозом «N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит».

Цели и задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют положениям, вынесенным на защиту. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

#### **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).

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.**

Диссертационное исследование значительно расширяет существующий объем знаний о патогенезе постменопаузального атрофического вагинита - состояния, которое часто влияет на жизнь женщин в постменопаузе. Благодаря систематическому сбору и оценке данных, исследование успешно выявило основные факторы риска, связанные с этим состоянием, обеспечивая четкий путь для будущих целевых вмешательств.

Кроме того, исследование установило высокую распространенность сексуальной дисфункции в когорте пациентов, тщательно обрисовав структуру этих сексуальных расстройств. Эти результаты подчеркивают настоятельную необходимость уделить внимание этому часто игнорируемому аспекту

постменопаузального здоровья. Автор также подтвердил последовательную связь между этими сексуальными расстройствами и заметным снижением качества жизни среди пациенток в исследуемой когорте. Эта взаимосвязь усиливает важность комплексного ухода и терапевтических подходов для решения многогранных аспектов постменопаузального здоровья.

Что касается клеточных механизмов, исследование предоставляет убедительные доказательства того, что снижение пролиферативной активности эпителиальных клеток в сочетании с нарушенным ангиогенезом служит важнейшим морфофункциональным триггером постменопаузального атрофического вагинита. Такое понимание может проложить путь к разработке новых терапевтических стратегий, направленных на эти процессы.

Кроме того, данное исследование дает ценное представление о патогенетической роли дефектной экспрессии специфических промежуточных миофиламентов - десмина, виментина, гладкомышечного миозина и коллагена IV типа - в контексте обострения воспалительного процесса в эпителии влагалища у пациенток из исследуемой когорты. Выделяя эти молекулярные нарушения, исследование вносит вклад в более тонкое и уточненное понимание патогенеза постменопаузального атрофического вагинита, дополняя современную парадигму.

Наконец, одним из наиболее значимых результатов данного исследования является продемонстрированная эффективность лазерной ремоделирующей терапии для пациенток с преобладанием сексуальных расстройств на фоне постменопаузального атрофического вагинита. Этот вывод не только представляет многообещающий терапевтический подход, но и дает надежду тем, кто борется с этим заболеванием, открывая путь к улучшению качества жизни и общего благополучия.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования Хрипач Е.А. значительно расширили научное знание и понимание сложных механизмов, лежащих в основе постменопаузального атрофического вагинита. Оно обеспечило надежную научную основу для потенциального использования лазерной ремоделирующей терапии в качестве достоверного и эффективного варианта

лечения постменопаузального атрофического вагинита и часто сопутствующей ему сексуальной дисфункции.

В данном исследовании была разработана и использована надежная, комплексная методология исследования, включающая клинические, морфологические и иммуногистохимические методы исследования в сочетании с эффективным терапевтическим вмешательством - лазерной терапией CO<sub>2</sub>. Такой комплексный подход позволил достичь целостного понимания предмета исследования, тем самым способствуя его научной и клинической значимости.

Предложенный алгоритм лечения, в котором приоритетным является использование CO<sub>2</sub>-лазерной терапии, продемонстрировал заметные преимущества в клинической практике. Его применение значительно снижает частоту рецидивов субъективных симптомов через шесть месяцев после прекращения лечения. В частности, частота вагинальных симптомов снизилась в 2,2 раза, сексуальных - в 2,5 раза, а мочевых - в 5,4 раза. Все эти наблюдения были статистически значимыми с р-значением менее 0,05.

Более того, этот инновационный подход существенно снижает выраженность симптомов атрофического вагинита, оцениваемых по установленным шкалам - индексу здоровья влагалища Д. Барлоу и шкале Г. Бахмана. Интенсивность проявлений атрофического вагинита уменьшилась в 2,7 раза по первой шкале и в 1,4 раза по второй, в обоих случаях со значимым р-значением менее 0,001. Такое заметное улучшение объясняется приоритетным применением CO<sub>2</sub>-лазера в пересмотренном алгоритме лечения.

В целом, результаты данного исследования предлагают научно обоснованный, клинически эффективный подход к лечению постменопаузального атрофического вагинита, особенно если он сопровождается сексуальной дисфункцией, тем самым делая значительный шаг вперед в этой области женского здоровья.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация Хрипач Елизаветы Аркадьевны выполнена в традиционном стиле в виде монографии и занимает 204 страницы текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов исследования, выводов, практических

рекомендаций и библиографии, содержащей 188 источников. Текст диссертации проиллюстрирован 52 таблицами и 68 рисунками, библиография включает 22 российских и 166 зарубежных публикаций. Работа написана грамотным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Во введении обоснована актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, четко сформулирована цель исследования. Поставленные задачи соответствуют цели исследования. Представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, подробно описаны материалы и методы, использованные в исследовании, а также методы статистической обработки.

В обзоре литературы подробно освещены современные представления о ПМАВ, представлена контраверсионность взглядов ведущих мировых сообществ на этиопатогенез, критерии диагностики и методы лечения. Особое внимание уделено методам оценки степени атрофии. Исходя из представленного обзора литературы видно, что автор умеет анализировать материал и в полном объеме владеет изучаемой научной проблемой.

Во второй главе отражена клиническая характеристика обследованных пациенток. Выполнен анализ влияния каждого клинико-анамнестического фактора на развитие ПМАВ. Рисунки и таблицы, которыми проиллюстрирована глава, информативны и наглядны.

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.

Четвертая глава представляет собой собственные результаты патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) 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 диссертационного исследования посвящена обсуждению полученных результатов. Дан подробный анализ полученных автором результатов в сопоставлении с данными и мнениями других исследователей. Полученные результаты рассмотрены с позиции современных научных взглядов.

Диссертация отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора, завершается заключением с выводами и практическими рекомендациями.

#### **Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.**

Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%. Научные выводы, положения и практические рекомендации сформулированы автором лично.

Автором лично проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 114 пациенток в периоде постменопаузы. Проведена курация 114 женщин с верифицированным диагнозом N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит. Существенно расширены и углублены имеющиеся сведения о роли локальных нарушений ангиогенеза в патогенезе вагинальной атрофии у пациенток с ГУМС.

По материалам диссертации опубликовано 15 обзорных и оригинальных статей в российских и зарубежных журналах, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, 8 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science.

Диссертационная работа Хрипач Е.А. соответствует высокому уровню. Исследование аргументированное и логически завершенное. Достоверность результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по работе нет.

## Заключение

Диссертационная работа Хрипач Елизаветы Аркадьевны на тему «Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита», является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для 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 специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, в соответствии с пунктом 2.2 раздела П Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденный протоколом Ученого совета РУДН № 12 от 23 сентября 2019 г., а диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский  
медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.4 Акушерство и гинекология)

*10.08.2023*



Гречканев Г.О.

Адрес: 602005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1  
Телефон: +7-831-439-09-43, +7-831-463-01-84  
e-mail: [rector@pimiinn.net](mailto:rector@pimiinn.net), [ggrechkanev@mail.ru](mailto:ggrechkanev@mail.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гречканева Г.О. заверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский  
медицинский университет» Минздрава России,  
доктор биологических наук



Андреева Н.Н.