

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Андреевой Елены Николаевны на диссертацию
Сальниковой Ирины Александровны на тему
«Прогнозирование, диагностика и дифференцированная терапия
аномальных маточных кровотечений от менархе до 18 лет»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Вопросы лечения маточного кровотечения и предупреждения рецидивов заболевания продолжают оставаться значимыми и актуальными в современной гинекологии за счет высокой частоты данной патологии, приводящей к снижению качества жизни пациенток. Несмотря на значительное количество научных исследований, посвященных данной проблеме, и предложенные многочисленные алгоритмы лечения, частота аномального маточного кровотечения (АМК) в популяции подростков не снижается (8-30% подростков в мире), а рецидивы АМК происходят у 33-69% пациенток.

Протоколы лечения АМК многогранны, схемы назначения лекарственных препаратов в разных странах варьируют. Так, разовые и суточные дозы ингибиторов фибринолиза при лечении АМК у подростков, согласно разным протоколам лечения составляют от 10 до 25 мг/кг разовой дозы и от 2 до 4 граммов в сутки. Несмотря на высокую частоту использования в лечении АМК комбинированных эстроген-гестагенных (КОК) и монофазных гестагенных препаратов, масштабные научные исследования по изучению их сравнительной эффективности у подростков отсутствуют, а рекомендованные суточные дозы составляют от 30 до 140 мкг этинилэстрадиола для КОК и 20-40 мг для дидрогестерона.

Вопрос о необходимости и виде назначения лечения для регуляции ритма менструаций после остановки АМК до настоящего времени остается дискуссионным. Схемы применения противорецидивной терапии и её длительность у подростков не определены. Предложенные в научных исследованиях предикторы возникновения рецидива маточного кровотечения не находят ши-

рокого применения в клинической практике. Выбор наиболее рациональной тактики лечения подростков с АМК на практике является сложным из-за отсутствия четкого алгоритма выбора наиболее эффективной схемы лечебного воздействия.

Поэтому усовершенствование дифференцированного комплексного лечебного воздействия при маточных кровотечениях у пациенток в возрасте от менархе до 18 лет является неоспоримым и весьма актуальным.

Таким образом, диссертационная работа Сальниковой Ирины Александровны, направленная на изучение особенностей проведения гемостатической терапии и лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК у подростков, а также поиск предикторов рецидива заболевания и повышение эффективности лечения маточного кровотечения у девушек в возрасте до 18 лет является актуальной и значимой для системы здравоохранения.

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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Сальниковой Ирины Александровны, обусловлена современными методами и объемом проводимого исследования, обеспечивающим статистически значимые положения, заключения и выводы. Проведен анализ значительного числа отечественных и зарубежных публикаций по проблематике исследования.

Ретроспективно проанализировано 400 историй болезни пациенток, проходивших лечение по поводу маточного кровотечения в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. На основании анализа клинико-лабораторных данных и параметров инструментального и лабораторного исследований, составлен портрет пациента с аномальным маточным кровотечением в возрасте от менархе до 18 лет.

Согласно выявленным в ходе анализа причинам возникновения заболевания, составлена этиологическая структура АМК у подростков в соответ-

ствии с современной классификацией АМК, рекомендованной к применению во всем мире (PALM-COEIN).

Оценка эффективности гемостатической терапии и частоты возникновения нежелательных побочных реакций на фоне лечения была проведена у 355 пациенток, которые получали негормональные (155 человек) и гормоно-содержащие (200 чел.) препараты. Проведенный анализ и выявление предикторов неэффективности гемостатической терапии позволили составить алгоритм выбора лечения, направленного на остановку АМК. Следующим этапом был проведен анализ эффективности терапии, проводимой после остановки АМК для достижения регулярного ритма менструаций и предупреждения возникновения рецидива заболевания. Изучена длительность лечения, разные схемы применения витаминотерапии, монофазных КОК и гестаген-содержащих препаратов. Определение предикторов возникновения рецидива АМК и составление математических моделей прогнозирования риска рецидива позволили разработать алгоритм выбора наиболее эффективного лечения после остановки АМК у подростков. Разработанный новый алгоритм лечения апробирован в проспективном исследовании (145 чел.), получены доказательства его высокой эффективности

Диссертационное исследование имеет четкую логическую структуру. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватным дизайном и современными методами исследования, а также их объемом, что обеспечило получение статистически достоверных результатов. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы. Выводы логичны, вытекают из содержания диссертационной работы. Практические рекомендации аргументированы и подкреплены результатами собственных исследований.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений. Диссертантом определены показания, длительность и эффективность различ-

ного рода гемостатической и последующей противорецидивной терапии АМК у подростков. В работе доказана большая эффективность модифицированной схемы лечения монофазными КОК со снижением суточной дозы до эквивалентной 60-90 мкг этинилэстрадиола в составе препаратов при дробном приеме каждые 4-6 часов за счет снижения частоты нежелательных побочных реакций. Впервые доказана и подтверждена данными математико-статистического анализа необходимость применения для остановки АМК более высокой дозы гестаген-содержащих препаратов (30 мг в сутки дидрогестерона), что находит подтверждение в современной мировой литературе.

В исследовании обоснована необходимость проведения терапии после остановки АМК с целью достижения регулярного ритма менструаций у подростков. Автором проведена сравнительная оценка эффективности применения негормональных комплексных средств, КОК и гестаген-содержащих препаратов после остановки маточного кровотечения с целью достижения регулярного ритма менструаций. Впервые определены предикторы эффективности лечения, составлены математические модели прогнозирования риска возникновения рецидива АМК у подростков. Доказана большая эффективность применения дидрогестерона с 11 дня моделируемого менструального цикла.

Изучение состава микроценоза нижних отделов половой системы при проведении ПЦР-исследования у пациенток до и после лечения выявило связь дисбиоза влагалищной микрофлоры с возникновением рецидивов заболевания, что отражает необходимость динамического контроля и корректирующего лечения для поддержания нормоценоза влагалищной микрофлоры пациенток с АМК.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Правильный методологический подход автора к решению поставленных задач, большое число наблюдений, статистическая обработка с последующим анализом позволили получить новые значимые для теоретической и практической гинекологии результаты, что делает выводы и практические рекомендации важными и обоснованными.

Выявленные особенности микроценоза пристеночной флоры влагалища у пациенток с рецидивирующим течением АМК открывают перспективы дальнейшего углубленного изучения состояния микроценоза влагалища и матки. Определение эффективной гемостатической дозы гестаген-содержащих препаратов для лечения маточного кровотечения у подростков указывает на несостоятельность ранее сформулированных положений о неэффективности применения прогестагенов для лечения АМК. Установленные в ходе исследования и подтвержденные математико-статистическими методами маркеры, определяющие эффективность лечения подростков с АМК, а также выявленные предикторы рецидива заболевания позволили разработать новый алгоритм выбора наиболее эффективной схемы лечения и получить подтверждение его высокой эффективности в рамках данного исследования.

Диссертационная работа представляет собой научно-практический интерес и выполнена на современном, научно-методическом уровне. Полученные автором результаты расширяют представления об особенностях применения различных групп лекарственных препаратов для остановки маточного кровотечения и профилактики его рецидивов у подростков, позволяют изменить методику принятия решения о выборе лечебного воздействия и предложить новый подход к оценке риска развития рецидива АМК у девушек в возрасте до 18 лет.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по классическому принципу, представлена в традиционной для научных трудов структуре и включает в себя оглавление, введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, клиническую характеристику обследованных больных и результаты собственных исследований, обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Текст работы занимает 176 машинописных страниц, содержит 30 таблиц и 51 рисунок.

В разделе «Введение», изложенном на 12 страницах, диссертант обосновывает актуальность, научную новизну и практическую значимость выпол-

ненной работы, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (литературный обзор) представляет собой анализ 148 источников литературы (из них отечественных – 65 и зарубежных – 83). Обзор литературы охвачен достаточно объемно, проведено всестороннее рассмотрение проблемы лечения маточного кровотечения с основным акцентом на особенностях лечебного воздействия у пациенток в возрасте до 18 лет. Изложение материала построено на последовательном обсуждении преимуществ и недостатков разных схем лечения АМК, особенностях суточных и разовых лечебных доз препаратов, рекомендуемых в мировой практике. Данный раздел подчёркивает проблематику исследования, отсутствие масштабных научных исследований по сравнительной эффективности лечения АМК у подростков, высокую частоту рецидивов заболевания при лечении по предложенным в литературных источниках алгоритмам.

Глава 2 представляет материалы и методы исследования. Значительный объем изучаемой выборки позволил диссертанту выполнить все поставленные задачи. В ретроспективное исследование включили 400 историй болезни, проспективное исследование проведено с участием еще 145 пациенток с маточным кровотечением в возрасте от менархе до 18 лет. На основании динамического изучения клинико-anamnestических данных и параметров лабораторных и инструментальных методов исследования даны характеристики девочек-подростков с АМК. На следующем этапе исследования проведена оценка эффективности лечения АМК у подростков с применением симптоматических гемостатических средств (85 чел.), транексамовой кислоты (70 чел.), монофазных КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола (120 чел.) и гестаген-содержащих препаратов (80 чел.). Изучение особенностей терапии, направленной на нивелирование риска рецидива АМК, было проведено среди пациенток, получавших лечение негормональными витаминными препаратами (68 чел.), монофазными КОК (76 чел.) и гестаген-содержащими лекарственными средствами (80 чел.). Определение предикторов развития рецидива заболевания с оценкой особенностей проведенного лечения позволило составить алго-

ритм выбора наиболее эффективного лечения АМК у девушек в возрасте до 18 лет и провести оценку эффективности предложенного алгоритма в проспективном исследовании (145 чел.).

Методы проведенного обследования современны и значимы. Статистический анализ включал в себя комплекс методик математической статистики. Все количественные характеристики обработаны на персональном компьютере с использованием программ SPSS Statistica и Microsoft Excel.

Глава 3 посвящена результатам собственного исследования. Автор подробно проводит ретроспективный анализ 400 историй болезни пациенток, проходивших лечение маточного кровотечения в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В полной мере изучены характеристики пациенток и составлена этиологическая структура АМК у подростков в возрасте до 18 лет. Диссертант обращает внимание, что у 10% пациенток АМК было связано с наличием органической патологии матки, что требует проведения углубленного исследования с включением диагностической гистероскопии. Изучение микроценоза пристеночной микрофлоры влагалища методом цри-исследования (часть проспективного исследования) позволило определить состояние дисбиоза у 83% пациенток при абсолютном отсутствии истинных патогенов и отсутствии характерной воспалительной картины по данным микроскопии мазка у 63%. Интересным фактом представляется выявленная через 2-3 месяца после окончания лечения у пациенток с регулярными менструациями связь наличия дисбиоза влагалища с фактом возникновения в течение 1-2 месяцев рецидива АМК, что значительно отличалось от нормоценоза при длительных регулярных менструациях у пациенток с отсутствием рецидива кровотечения, и указывает на необходимость контроля состояния микроценоза половых путей у подростков с АМК.

На 2 этапе исследования на основании определения срока до остановки АМК, частоты возникновения нежелательных побочных реакций, а также особенностей лабораторных параметров и данных УЗИ органов малого таза были определены предикторы выбора наиболее эффективной схемы остановки АМК у подростков. В работе доказано, что применение транексамовой кислоты, мо-

нофазных КОК, содержащих 30 мкг ЭЭ, а также дидрогестерона в суточной дозе 30 мг, сопоставимо по эффективности. Для снижения частоты нежелательных побочных реакций монофазные КОК у подростков оптимально применять в суточной дозе, эквивалентной 60-90 мкг ЭЭ при кратности приема через каждые 4-6 часов. Применение дидрогестерона в суточной дозе 30 мг имеет сопоставимую гемостатическую эффективность с КОК и транексамовой кислотой при отсутствии нежелательных реакций, в то время как использование суточной дозы 20 мг у 68% пациентов приводит к усилению объема кровопотери. Автор на основании полученных данных приходит к заключению, что возникновение закономерной менструально-подобной реакции после остановки АМК гестагенными препаратами может быть наиболее эффективным у пациенток с подозрением на наличие полипа/полипов или гиперплазии эндометрия, так как позволяет в наиболее короткий срок от начала АМК провести ультразвуковое или гистероскопическое исследование для уточнения состояния матки и выбора наиболее оптимального метода последующего лечения.

На 3-тнем этапе исследования автор показал значительно большую частоту возникновения рецидива АМК у пациенток, которые не получали никакого лечения после остановки кровотечения. Таким образом, диссертант обосновывает необходимость такого лечения. При изучении особенностей терапии, направленной на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК, были определены факторы, связанные с эффективностью лечения. Более эффективным оказалось лечение на протяжении не менее 3 месяцев. На основании метода множественной логистической регрессии были составлены прогностические модели по оценке предикции рецидива АМК и определены показания и противопоказания к применению негормональной витаминотерапии, монофазных КОК и гестагенных препаратов.

Согласно данным исследования, применение витаминотерапии после остановки АМК показано пациенткам в возрасте до 14 лет при отсутствии воспалительного заболевания органов малого таза и наличии в анамнезе не более 1 эпизода АМК. Эффективность лечения КОК, согласно данным исследования, не зависит от длительности их применения (более 3 месяцев), а также

от морбидного и гормонального фона, возраста и анамнеза пациенток. Рецидивы АМК после отмены КОК возникают при наличии воспалительного процесса в органах малого таза или у пациенток с завышенной концентрацией ЛГ после отмены КОК. На основании полученных данных автор делает вывод о выборе монофазных КОК для лечения тех пациенток, у которых требуется получение дополнительных лечебных преимуществ КОК (контрацептивного, антиандрогенного).

Наиболее часто применяемая практически врачами у подростков схема лечения дидрогестероном с 16 дня моделируемого цикла (с целью секреторной трансформации эндометрия при ановуляторных кровотечениях) оказалась менее эффективной, чем лечение с 11 дня цикла. На основании анализа данных литературы автор приводит обоснование эффекта поддержания овуляции на фоне применения терапевтических дозировок дидрогестерона с 11 дня цикла, чем обосновывает последующий регулирующий эффект после отмены лечения у подростков. В исследовании также показано, что нестабильность и повышение концентрации ЛГ после отмены лечения, а также возникновение фолликулярной кисты яичника, сопровождающееся повышением концентрации эстрадиола свыше 196 пмол/л являются неблагоприятными критериями возникновения риска рецидива АМК и требуют коррекции проводимого лечения.

На основании суммирования полученных результатов автором был разработан алгоритм персонализированного выбора наиболее эффективного лечения АМК у девушек в возрасте от менархе до 18 лет. Новый алгоритм был апробирован в проспективном исследовании и показан более высокую эффективность в установлении регулярного ритма менструаций после отмены лечения (период наблюдения составлял от 6 месяцев до 1 года после отмены лечения).

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов диссертационной работы, сравнению их с данными современной литературы и представляет собой глубокий анализ исследований.

Выводы диссертации логично заканчивают анализ клинического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Работа заканчивается практическими рекомендациями, которые логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической гинекологической практике.

На основании результатов исследования составлен пошаговый алгоритм выбора наиболее эффективной схемы лечения пациенток с аномальным маточным кровотечением в возрасте от менархе до 18 лет, а также четко обозначены предикторы возникновения рецидивов заболевания, что представляет ценность научного изыскания и важность работы для практического здравоохранения.

Указатель литературы включает 148 источников, где 65 представлены на русском и 83 – на английском языках.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и содержит основные положения и выводы.

Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Материал, представленный автором в автореферате и в 5 научных работах, которые входят в перечень ВАК Минобрнауки РФ, в полном объеме отражает основные научные положения диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Сальниковой Ирины Александровны на тему «Прогнозирование, диагностика и дифференцированная терапия аномальных маточных кровотечений от менархе до 18 лет» является завершенной научно-квалификационной работой, имеющей обоснованные выводы и значимые практические рекомендации. В работе на современном уровне обосновано усовершенствование дифференцированного комплексного лечебного воздействия при маточном кровотечении у подростков, что способствует решению актуальной задачи гинекологии – повышению эффективности лечения аномальных маточных кровотечений у пациенток в возрасте до 18 лет за счет нивелирования не-

желательных побочных реакций, снижения частоты рецидивов и отдаленных последствий заболевания, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии и 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, от 10.11.2017 г. №1093 и от 3.06.2021 г. №561/нк), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:
Заместитель директора – директор института
репродуктивной медицины
Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
