

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента главного научного сотрудника акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, профессора кафедры акушерства и гинекологии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) Андреевой Веры Олеговны 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

Аномальные маточные кровотечения (АМК) в мировой популяции девочек-подростков выявляют с частотой до 30%. Частота рецидивов АМК не имеет тенденции к уменьшению и составляет до 69%, несмотря на совершенствование методик диагностики и лечения.

Имеющиеся на сегодняшний день протоколы ведения пациенток с АМК различаются по рекомендуемым суточным дозам и режимам приема лекарственных средств. Отсутствуют четкие рекомендации по дальнейшему динамическому обследованию пациенток и лечению после остановки АМК с целью предупреждения повторного эпизода кровотечения. При всем множестве предлагаемых для лечения АМК препаратов не определены четкие критерии выбора определенного вида лечебного воздействия (препарата и схемы его назначения) в возрасте до 18 лет. Выявление определенных маркеров – предикторов возникновения заболевания и его рецидивов, может способствовать повышению эффективности профилактики возникновения маточного кровотечения.

Своевременная остановка маточного кровотечения и последующая нормализация характеристик менструального цикла и устранение рецидивов заболевания позволяют значительно повысить качество жизни юной пациентки. Именно поэтому поиск наиболее эффективного лечебного воздействия при АМК у подростков является актуальным и востребованным в практической медицине. В связи с этим, выбор темы диссертации Сальниковой Ирины Александровны обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Сальниковой Ирины Александровны, обусловлена адекватной программой, современными методами и объемом исследований, обеспечивающих статистически значимые положения, заключения и выводы.

Обследованы 545 пациенток в возрасте до 18 лет, проходивших лечение в отделении гинекологии детского и юношеского возраста ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Автором подробно изучены данные семейного, гинекологического анамнеза, частота и структура экстрагенитальной патологии, особенности течения заболевания обследованных пациенток, проведен анализ клинических наблюдений и результатов лабораторных и инструментальных методов исследований до начала лечения, в процессе и после его окончания.

В исследовании проведен анализ эффективности и переносимости транексамовой кислоты, комбинированных препаратов, содержащих этинилэстрадиол и гестаген, а также монофазных гестагенных препаратов, применяемых для остановки маточного кровотечения у подростков. На основании полученных результатов предложен алгоритм выбора наиболее эффективной схемы лечения для остановки АМК у пациенток в возрасте до 18 лет. Диссертантом показана необходимость проведения терапии, направленной на регуляцию

ритма менструаций после остановки маточного кровотечения. На основании оценки отдаленных результатов лечения, проведенного после остановки АМК, были определены прогнозирующие возникновение рецидива АМК маркеры и разработаны математические модели расчета риска рецидива кровотечения. Полученные данные позволили разработать новый алгоритм выбора метода лечения АМК у пациенток в возрасте до 18 лет и в проспективном исследовании подтвердить эффективность предложенного алгоритма.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной системы Windows, программ SPSS Statistica и Excel. Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В диссертации определены показания и наиболее эффективные схемы гемостатической терапии при лечении АМК у подростков. Впервые доказана высокая эффективность для остановки АМК и хорошая переносимость юными пациентками дидрогестерона в суточной дозе 30 мг. Установлены прогностически неблагоприятные факторы развития АМК у пациенток в возрасте до 18 лет, в числе которых – дисбиоз флоры влагалища при рецидивирующем течении заболевания. Определены маркеры – предикторы возникновения рецидива маточного кровотечения. Изучены и описаны критерии положительного исхода терапии, направленной на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК у подростков. Предложен алгоритм выбора лечебного воздействия с учетом возраста пациентки, характера течения заболевания и наличия воспалительного процесса в половых органах.

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

Результаты диссертационной работы Сальниковой Ирины Александровны имеют значение для решения актуальных проблем в гинекологии детского

и юношеского возраста. Работа выполнена на современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику.

В итоге проведенного диссертационного исследования определены показания и эффективность применения транексамовой кислоты, монофазных КОК и гестаген-содержащих препаратов для остановки АМК у подростков. Обоснована необходимость продолжения лечения после остановки АМК. Определены наиболее эффективные схемы лечения и предложены для практической деятельности четкие предикторы и модели расчета риска рецидива заболевания. Показана значимость оценки состояния микроценоза пристеночной флоры влагалища для предупреждения рецидива АМК. Разработан и апробирован новый алгоритм выбора наиболее эффективного лечения маточного кровотечения у подростков. Сформулированные рекомендации изложены четко и помогут практикующему врачу придерживаться алгоритма выбора наиболее эффективной схемы лечения пациенток с АМК в возрасте до 18 лет.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста. План построения диссертации традиционный: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список литературы. В работу включены таблицы и наглядный иллюстративный материал. Литературный обзор составлен на основании изучения 148 источников. Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов публикаций.

Автор описывает современное состояние проблемы маточного кровотечения у подростков. Подробно освещает вопросы особенностей применения для остановки кровотечения ингибиторов фибринолиза, нестероидных противовоспалительных средств, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, монофазных гестаген-содержащих и эстроген-содержащих средств, анализирует литературные данные о рекомендуемых суточных дозах и кратности применения препаратов, частоте осложнений на фоне лечения, особенностях лечения женщин среднего репродуктивного периода и подростков. Также оценивается разнообразие предложенных в литературных источниках схем лече-

ния девочек-подростков с рецидивирующим характером заболевания. Изучаются литературные данные об эффективности разных видов лечения и отдаленные результаты такой терапии. Представленные литературные сведения являются свидетельством широкого кругозора автора в изучаемой теме.

Подробный анализ зарубежной и отечественной литературы позволил диссертанту обосновать цели и задачи исследования. Основная цель исследования – усовершенствование тактики лечения пациенток с аномальными маточными кровотечениями в возрасте от менархе до 18 лет на основании уточнения особенностей развития заболевания, оценки ближайших и отдаленных результатов различной терапии и определения прогностических критериев эффективности лечения. Четыре задачи соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Во 2 главе представлены материалы и методы исследования. Работа имеет хороший дизайн и выполнена на большом объеме выборки (545 человек). Ретроспективно проведен анализ 400 историй болезни пациенток, проходивших лечение по поводу маточного кровотечения в отделении гинекологии детского и юношеского возраста ФГБУ НМИЦ «АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Изучены и описаны четкие характеристики пациенток с АМК в возрасте до 18 лет, включающие клиничко-anamnestические данные и параметры лабораторно-инструментальных методов обследования, а также проанализирована их взаимосвязь, что позволило составить «клинический портрет» девочки-подростка с АМК. Изучена эффективность остановки АМК с помощью применения негормональных (155 чел.) и гормональных (200 чел.) препаратов, а также особенности терапии, направленной на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК (негормональная терапия – 68 чел., монофазные КОК – 76 чел. и гестаген-содержащие препараты - 80 чел). Определены предикторы развития рецидива заболевания, составлены математические модели расчета рисков рецидива АМК при каждом виде лечения. На основании полученных данных разработан алгоритм выбора наиболее эффективного лечения АМК у

девушек в возрасте до 18 лет и в проспективном исследовании (145 чел.) проведена оценка эффективности предложенного алгоритма. Автором проведен масштабный анализ полученных данных с помощью математических и статистических методов, сопровождающийся четким иллюстративным материалом в виде схем, графиков и прогностических моделей.

В 3 главе автор исследования подробно проанализировала и описала посуточную динамику изменения объема кровопотери и частоту возникновения нежелательных побочных реакций при разных видах гемостатической терапии у подростков. Подтверждена высокая эффективность для остановки АМК препарата транексамовой кислоты, монофазных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов (КОК), содержащих 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и дидрогестерона. Показана связь эффективности и переносимости гемостатической терапии с суточной дозой и кратностью приема лекарственных средств. Выявлена корреляционная связь между индексом массы тела пациентки и сроком остановки АМК при лечении транексамовой кислотой. Показано значимое снижение частоты нежелательных побочных реакций при уменьшении разовой и суточной дозы монофазных КОК (до 60-90 мкг ЭЭ в сутки). Впервые приведены математически обоснованные доказательства необходимости применения более высоких доз гестагенных препаратов (дидрогестерон в суточной дозе 30 мг), чем это используется в обычной клинической практике, для успешной остановки маточного кровотечения. Диссертант отмечает положительный аспект применения гестагенов для секреторной трансформации и последующего полноценного отторжения эндометрия у пациенток с гиперплазией эндометрия и/или подозрением на органическую патологию полости матки, что позволяет в кратчайшие сроки подтвердить или опровергнуть диагноз. Автором определены значимые предикторы, позволяющие осуществлять выбор определенного метода гемостатической терапии.

На следующем этапе исследования проведен подробный анализ особенностей лечения, направленного на достижение регулярного ритма менструаций после остановки маточного кровотечения. Выявлены четкие предикторы,

включающие данные содержания половых гормонов в плазме крови, ультразвуковых параметров и особенностей микроценоза влагалищной флоры, позволяющие выбрать тот или иной вид лечебного воздействия. С помощью регрессионного метода анализа составлены прогностические модели эффективности применения каждого из видов лечения: негормональных препаратов, комбинированных эстроген-гестагенных средств или монопрепаратов, содержащих гестагены и обоснованы сроки такого лечения. Результатом проведенной работы явилось создание пошагового алгоритма выбора наиболее эффективного лечения пациенток с АМК в возрасте от менархе до 18 лет.

Четвертая глава диссертации содержит детальное, четкое, подробное обсуждение полученных результатов и их сопоставление с отечественными и зарубежными научными публикациями на аналогичную тему, что указывает на зрелость диссертанта и понимание изучаемой проблемы.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материалов диссертации. Выводы обоснованы, логически исходят из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну. Объем проведенного исследования достаточен. Компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации.

В автореферате четко изложены основные данные диссертационной работы, которые полностью соответствуют ее содержанию. Материалы диссертации нашли отражение в 22 опубликованных работах, из которых 5 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

#### **Заключение**

Диссертационное исследование Сальниковой Ирины Александровны на тему: «Прогнозирование, диагностика и дифференцированная терапия ано-

мальных маточных кровотечений от менархе до 18 лет» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи гинекологии – повышение эффективности лечения аномальных маточных кровотечений у девочек в возрасте от менархе до 18 лет путем оптимизации лечения и своевременного прогнозирования и профилактики рисков возникновения рецидивов заболевания. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник  
акушерско-гинекологического отдела  
научно-исследовательского института

---