

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук Балан Веры Ефимовны на диссертационную работу Еприкян Елены Галустовны на тему «Обоснование дифференцированного подхода к ведению женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Диссертационная работа Еприкян Елены Галустовны посвящена одной из наиболее актуальных проблем гинекологии - оптимизации ведения женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией. Менопауза - не заболевание, однако приводит к выключению функции яичников и развитию эстрогендефицитного состояния, что проявляется не только вазомоторными симптомами и эмоционально-психическими нарушениями, но и различными урогенитальными расстройствами. Вульвовагинальными симптомами являются проявления атрофических процессов в эпителии влагалища, которые влияют на качество жизни женщин и их сексуальное здоровье. В отличие от классических проявлений климактерического синдрома - приливов жара, которые проходят со временем, проявления вульвовагинальной атрофии имеют прогрессирующий характер. Наиболее частыми клиническими проявлениями вульвовагинальной атрофии в постменопаузе являются сухость, зуд, дискомфорт и жжение во влагалище, диспареуния и контактные кровянистые выделения, неприятные выделения из половых путей и их запах. Одновременно с нарастанием прогрессирования атрофических изменений прослеживается и нарушение микробиоты влагалища: меняется количественный и качественный состав, элиминируются лактобациллы, на фоне чего повышается рН влагалища и реакция становится щелочной. До настоящего времени мало изучена роль влияния микробиоты на возникновение проявлений атрофических изменений слизистой влагалища. Женщина редко обращается к гинекологу, считая происходящие изменения частью нормального старения, пытаясь самостоятельно решить проблемы

путем средств личной гигиены. Увеличение частоты встречаемости вульвовагинальной атрофии с возрастом ведет к развитию психоэмоционального дискомфорта и изменению обычного уклада жизни, ограничивая их активность. С учетом этого, несомненно, диссертационная работа Еприкян Е.Г. является актуальной и интересной, в которой автор решает задачи оптимизации ведения женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией на основе углубленного изучения патогенетических основ развития вульвовагинальных симптомов.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений. В диссертационной работе Еприкян Е.Г. использованы современные методы исследования для решения актуальных задач, что позволило автору выполнить комплексное клинико-лабораторное обследование, получить статистически значимые результаты и обосновать выводы. В исследование было включено 187 женщин, в зависимости от состояния эпителия влагалища по данным цитологического исследования пациенты были распределены на 2 группы с наличием и с отсутствием атрофических изменений слизистой влагалища. В дальнейшем путем блочной рандомизации были сформулированы 2 подгруппы лечения. Лечение проводилось в течение 12 недель по двум предложенным схемам терапии с разной курсовой дозой эстриола комбинированным локальным препаратом, содержащим эстриол, лактобациллы и прогестерон.

Комплекс исследований, используемых в ходе исследования, наряду с общеклиническими, применяемыми у пациенток в постменопаузе, включал анкетирование, цитологическое исследование стенки влагалища с подсчетом индекса созревания вагинального эпителия, рН-метрию, ПЦР-диагностику состояния микробиоценоза влагалища, включая типирование лактобацилл, и экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов в клетках эпителия

влагалища. Статистическая обработка полученных данных предусматривала исследование корреляционных связей и ROC-анализ.

### **Научная новизна**

На основании достаточного клинического материала изучена частота встречаемости вульвовагинальной атрофии. С помощью применения современного молекулярно-генетического метода ПЦР изучена микробиота влагалища женщин в постменопаузе и описана с позиций типов бактериальных сообществ. Изучена взаимосвязь микробиоценоза влагалища и вагинальных симптомов при наличии/отсутствии атрофических изменений слизистой влагалища. Корреляционный анализ показал, что сухость влагалища ассоциирована с IV типом бактериального сообщества, независимо от наличия/отсутствия вульвовагинальной атрофии. Полученные данные предполагают дальнейшие целенаправленные изучения микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе. Показано, что рН является высокочувствительным тестом у женщин в постменопаузе. Описана экспрессия мРНК генов половых гормонов в эпителии вагинальной стенки, независимо от наличия/отсутствия атрофических изменений слизистой влагалища и длительности постменопаузы. В исследовании для оценки нарушений качества жизни и половой функции применяли стандартизированную анкету, разработанную зарубежными коллегами. Показана наиболее высокая эффективность применения схемы терапии комбинированным локальным препаратом, где курсовая дозы эстриола составляла 21 мг.

### **Практическая значимость**

Диссертационная работа Еприкян Е.Г. помимо научно-теоретического, имеет и прикладное значение. В работе показана связь наличия вульвовагинальных симптомов и психоэмоционального состояния женщин в постменопаузе, необходимость активного выявления путем опроса и обследования для своевременного назначения терапии.

Определено пороговое значение рН вагинального отделяемого, который является информативным скрининговым тестом для выявления IV типа бактериального сообщества, где отсутствуют лактобациллы. Для клиницистов большой интерес представляет лечение вульвовагинальной атрофии и улучшение качества жизни женщин в постменопаузе. Автор в своей работе показал эффективность применяемой курсовой дозы и продолжительности терапии комбинированным локальным препаратом, содержащим эстриол, лактобациллы и прогестерон. Показана целесообразность сохранения оптимальной массы тела и активной половой жизни в периоде постменопаузы ( не менее 1 раза в неделю) для предотвращения развития атрофических изменений слизистой влагалища.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Еприкян Елены Галустовны изложена в традиционной форме, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана грамотным литературным языком, иллюстрирована 31 таблицей и 12 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Цель данной работы - оптимизация ведения женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией на основании оценки экспрессии генов стероидных рецепторов ( ESR1, AR, PGR) стенок влагалища и особенностей

состава микробиоты влагалища. Для достижения поставленной цели были сформулированы 4 задачи.

В обзоре литературы представлены современные данные о патогенезе, клинической картине, диагностике, профилактике и лечения вульвовагинальной атрофии. Изложена современная классификация микробиоценоза влагалища в постменопаузе на основании преобладания типов лактобацилл, представлены дискуссионные данные об экспрессии генов половых рецепторов в эпителии влагалища и влияния локальной гормональной терапии.

В главе "Материалы и методы исследования" описаны критерии включения и невключения пациенток в исследование, современные и обоснованные методы исследования, обширный статистический анализ с вычислением коэффициента корреляции.

Изложение результатов собственных исследований начинается с описания клинико-анамнестической характеристики пациенток, представлены результаты цитологического исследования соскобы эпителия влагалища и подсчета индекса созревания эпителия влагалища, последовательно изложены результаты оценки состояния слизистой влагалища, микробиоценоза, рН - метрии вагинального отделяемого и экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища. Отдельный раздел посвящен изучению 2 схем применения локальной гормональной терапии комбинированным препаратом, содержащим эстриол, лактобациллы и прогестерон.

В заключительной главе автор обсуждает результаты полученных исследований и сравнивает с данными зарубежной литературы за последние десятилетия.

Диссертационная работа завершается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее теме, задачам и содержанию.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Еприкян Елены Галустовны на тему «Обоснование дифференцированного подхода к ведению женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией», по своей актуальности, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Руководитель поликлинического  
отделения ГБУЗ МО "Московский  
областной научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии"  
доктор медицинских наук,

«27» 03 2020 г.

Подпись доктора медицинских наук профессора Балан В.Е. заверяю:

Ученый секретарь  
ГБУЗ МО "Московский  
научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии"  
доктор медицинских наук,

«27» 03 2020 г.

101000, г.Москва, ул.Покровка, д.22а, тел.+7(495) 623-96-84,e-mail:guzmoniiag@gmail.com