

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Хамошиной Марины Борисовны на диссертационную работу Еприкян Елены Галустовны «Обоснование дифференцированного подхода к ведению женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

**Актуальность темы исследования.** Проблема старения населения и сохранения здоровья женщин зрелого возраста сегодня носит глобальный характер. Российская Федерация не является исключением – по данным официальной статистики (Росстат, 2019), средний возраст россиянок в 2018 году достигал 42,14 года, а женщины старше 50 лет составляли уже многим более трети всего населения (39,6%). В свете поставленной Президентом В.В. Путиным цели вхождения России в клуб стран с продолжительностью жизни населения 80+ лет охрана здоровья и улучшение качества жизни женщин в постменопаузе остается важным разделом работы врача акушера-гинеколога, прежде всего на этапе оказания амбулаторно-поликлинической помощи.

Согласно демографическим прогнозам, к 2030 году до менопаузы доживут 1,2 млрд женщин. Качество жизни большинства из них после этого нельзя будет назвать удовлетворительным, в том числе вследствие различных проявлений генитоуринарного синдрома (Хамошина М.Б. и соавт., 2016; Baber R.J. et al., 2016). Генитоуринарный синдром – комплекс характерных для постменопаузы вагинальных и мочевых симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в тканях уrogenитального тракта, и второе по частоте, после вазомоторных расстройств, показание к назначению менопаузальной гормонотерапии (Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019). Признаки вагинальной атрофии наблюдаются у 40–60% пациенток в постменопаузе (Kingsberg S.A., Krychman M.L., 2013). Такие симптомы, как сухость влагалища, жжение и зуд, диспареуния значительно ухудшают качество жизни женщин, многие из которых трудоспособны и социально активны (Балан В.Е. и соавт., 2015).

Понимание того факта, что краеугольным камнем проблемы вагинальной атрофии служит эстрогенный дефицит, обуславливает большое количество разнонаправленных исследований в этой области (Сычёва Е.Г., Аполихина И.А., 2015; Глазунова А.В., 2017; Donders G. et al., 2014). Вагинит на фоне атрофии не всегда ассоциирован с инфекцией, и

необоснованная антибактериальная терапия, неизбежно вовлекающая в процесс механизмы локального, зачастую неадекватного, иммунного ответа, может не только не помочь пациентке, но и послужить причиной ятрогенной агрессии, усугубив течение патологического процесса. Гормональный дисбаланс влечет за собой закономерные изменения в рецепторном аппарате тканей, поэтому в процесс познания патогенеза вульвовагинальной атрофии в постменопаузе неизбежно оказались вовлечены механизмы инактивации эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в стенке влагалища, их новые формации и сигнальные пути, особенности регулирования функции генов и терапевтические возможности гормональных препаратов (Cavallini A. et al., 2008; Сметник В.П., 2011; Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Апетов С. С., 2014; Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H., 2016).

В последнее десятилетие, после публикации результатов проекта Микробиом человека (2012), кардинально изменилась терапевтическая парадигма многих болезней, патогенез которых вышел за рамки привычных стереотипов. Появились многочисленные публикации, посвященные состоянию вагинальной микробиоты и ее коррекции, в том числе у пациенток в постменопаузе (Шестакова И.Г, Беттихер О.А., Алеев И.А., 2015; Радзинский В.Е. и соавт., 2015; Календжян А.С. и соавт., 2015; Ледина А.В., Хамошина М.Б., Ледин Е.В., 2017; Мамедалиева Н.М., 2018; Каримова Г.А. и соавт., 2018; Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Абдурахманова М.Б, 2018). Однако на карте полученной информации еще слишком много белых пятен, а имеющиеся сведения о количественном и качественном составе микрофлоры и ее взаимосвязи с вульвовагинальными симптомами в постменопаузе слишком разноречивы, чтобы можно было четко классифицировать пациенток и стандартизировать их ведение с перспективой успеха терапии.

Вместе с тем нет и тени сомнений в том, что тактика ведения женщин с проявлениями генитоуринарного синдрома в период постменопаузы должна быть максимально персонифицирована. Поэтому исследование Еприкян Елены Галустовны, имеющее целью оптимизировать ведение женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией на основании оценки экспрессии генов стероидных рецепторов (*ESR1*, *AR* и *PGR*) стенок влагалища и особенностей состава микробиоты влагалища является чрезвычайно актуальным и представляет как теоретический, так и практический интерес.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Объем исследования и методы, используемые автором для стратификации и

формирования групп, представляются достаточными и адекватными для получения достоверных результатов. В исследование вошли 187 женщин, разделенных на исследуемую и контрольную группы на основании наличия (n=120) или отсутствия (n=67) вульвовагинальной атрофии (использован подсчет индекса созревания эпителия влагалища – ИСЭВ). Для подразделения на группы пациенток с вагинальной атрофией в зависимости от метода лечения была использована методика блоковой рандомизации. Продолжительность наблюдения на фоне терапии составляла 12 недель.

Комплекс методов, примененных в ходе исследования, наряду со стандартными общеклиническими, включал оценку качества жизни, определение индекса вагинального здоровья и ИСЭВ, оценку интенсивности симптомов ВВА по 5-ти бальной шкале D. Barlow, рН-метрию вагинального содержимого, микроскопическое исследование отделяемого влагалища, ПЦР-диагностику микробиоценоза влагалища, включая типирование лактобацилл, и ПЦР - исследование экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов (*ESR1*, *AR* и *PGR*) в клетках эпителия влагалища. Статистическая обработка массива полученных данных предусматривала исследование корреляционных взаимосвязей и ROC-анализ.

**Научная новизна исследования.** Автором разработана научная идея, существенно обогащающая концепцию ведения пациенток с вагинальной атрофией в постменопаузе. Уточнены данные о встречаемости и специфичности клинических проявлений вагинальной атрофии у женщин в постменопаузе по обращаемости (сухость влагалища), дополнены имеющиеся сведения о факторах риска вульвовагинальной атрофии, качестве жизни пациенток изучаемой когорты, количественном и качественном составе микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе, включая особенности состава лактофлоры. Для описания структуры микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе в зависимости от преобладания типа лактобацилл автором адаптирован новый термин «тип бактериального сообщества» (ТБС). Обоснована взаимосвязь между клиническими проявлениями вагинальной атрофии и особенностями ТБС влагалища (доминирование сухости,  $\text{pH} \geq 6,0$ , отсутствие лактобацилл).

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных диагностических методов, включая исследование экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов (*ESR1*, *AR* и *PGR*) в клетках эпителия влагалища. Получены приоритетные данные о значимом повышении уровней экспрессии мРНК генов *ESR1* и *AR* в эпителии влагалища пациенток изучаемой когорты в

сравнении с женщинами репродуктивного возраста ( $p < 0,001$ ) и об отсутствии таковой для мРНК генов *PGR*, независимо от возраста; а также о значимом повышении уровней экспрессии мРНК генов *ESR1* и *AR* на фоне вагинальной атрофии по сравнению с группой контроля ( $p = 0,039$ ;  $p = 0,003$ ).

Разработана и апробирована эффективная авторская схема лечения локальным комбинированным гормональным препаратом, содержащим эстриол 0,2 мг, лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий и прогестерон - 2,0 мг, с вариативными курсовой дозой и длительностью терапии. Доказана ее эффективность на тканевом уровне - значимое ( $p < 0,001$ ) снижение экспрессии мРНК генов *ESR1* и *AR* по окончании лечения.

**Теоретическая и практическая значимость.** В диссертационной работе значительно расширены и углублены существующие представления о патогенезе вагинальной атрофии с учетом состояния микробиоты у женщин в климактерии. Представляют особый интерес полученные автором результаты, свидетельствующие о повышении уровня экспрессии мРНК генов *ESR1* и *AR* в первые 10 лет постменопаузы, независимо от наличия вагинальной атрофии, что, на мой взгляд, обогащает принятую в настоящее время концепцию «окна терапевтических возможностей» МГТ и открывает интересные научные перспективы познания тонких механизмов стероидозависимых тканевых изменений в организме женщины в период климактерия. Показано, что по прошествии 10 лет постменопаузы уровни экспрессии мРНК генов *ESR1* и *AR* у женщин без атрофии снижаются, тогда как у пациенток с вагинальной атрофией они остаются более высокими.

Научно обоснована необходимость дифференцированного выбора тактики ведения пациенток изучаемой когорты. Практическому здравоохранению предложена клинически и микробиологически эффективная схема локальной терапии атрофического вагинита, проявляющегося сухостью влагалища, с использованием микродозированного комбинированного гормонального препарата, содержащего эстриол, *L. casei rhamnosus Doderleini* и прогестерон при курсовой дозе эстриола 21 мг, что способствует значимому повышению доли лактобацилл в составе микробиоты ( $p = 0,014$ ) и более выраженному восстановлению структуры эпителия влагалища ( $p < 0,001$ ).

Разработаны конкретные практические рекомендации, свидетельствующие о прикладном значении полученных автором результатов исследования. Основные положения и выводы исследования

внедрены в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Оценка содержания диссертации.** Работа изложена на 117 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав описания результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 126 источников, в том числе 19 - на русском, 107 - на иностранных языках. Текст иллюстрирован 12 рисунками и 31 таблицей.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, личный вклад автора. Не могу не сделать замечание о видимых отклонениях от ГОСТа при оформлении рукописи – недопустимые пробелы между абзацами, не указанные в ГОСТе подразделы и неправильное оформление заголовков. Отсутствует раздел теоретической значимости работы, однако представлено описание структуры и объема диссертации.

В обзоре литературы приведен детальный анализ отечественных и зарубежных работ по проблемам патогенеза, диагностики, лечения вагинальной атрофии, качества жизни пациенток в постменопаузе. Изложены современные представления о микробиоме влагалища в постменопаузе, представлены дискуссионные данные об экспрессии генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища и влиянии локальной гормональной терапии. Уделено внимание вопросам терапии, в том числе аспектам безопасности различных видов локальной гормональной терапии.

В главе Материалы и методы исследования представлены критерии включения и исключения пациенток в исследование, описаны методы обследования, включающие общеклинические, лабораторно-инструментальные и специальные, рассмотренные выше.

В главах описания результатов собственных исследований дана подробная клиническая характеристика пациенток исследуемых групп, описаны типы ТБС, результаты рН-метрии, состояние слизистой влагалища и экспрессия стероидных рецепторов у пациенток изучаемой когорты.

Отдельной главой представлены результаты сравнения терапевтической эффективности разных курсовых доз эстриола при использовании комбинированного локального препарата, содержащего эстриол, лактобациллы и прогестерон.

В главе «Обсуждение» дан подробный анализ полученных результатов, в сопоставлении с данными других исследователей. Ознакомление с этой главой создает впечатление об авторе как о сформировавшемся ученом-исследователе и грамотном клиницисте, способном к решению актуальных научных задач.

Диссертационная работа имеет внутреннее единство, отражает большой личный вклад соискателя. 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 6 публикациях, 4 из которых - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. При этом третье положение, выносимое на защиту, очевидно, ввиду его потенциальной охраноспособности, автором в научной печати не опубликовано.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве научной дискуссии хочется задать соискателю три вопроса:

1) В выводах своего исследования Вы называете факторами риска вагинальной атрофии отсутствие регулярной половой жизни (менее 1 раза в неделю) и рекомендуете пациенткам регулярные половые контакты. На чем основано Ваше утверждение? Не является ли наоборот, более благоприятное состояние эпителия влагалища при длительности менопаузы более 10 лет причиной сексуальной активности женщин? Что первично? Учитывали ли Вы наличие адекватного сексуального партнера у женщин при формулировке этих рекомендаций?

2) Какую роль, по Вашему мнению, играет прогестерон при использовании его локально в составе комбинированного препарата и как он реализует свое терапевтическое влияние? Ведь экспрессия мРНК гена *PGR* отсутствует?

3) Каково Ваше мнение о потенциальной возможности сочетания системной и локальной МГТ у пациенток с выраженной вагинальной атрофией в постменопаузе? Могут ли системные препараты оказать особое, отличное от локальных, влияние на экспрессию мРНК генов стероидных рецепторов?

**Заключение.** Диссертационная работа Еприкян Елены Галустовны «Обоснование дифференцированного подхода к ведению женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией» является самостоятельно

выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено новое решение научной задачи - повышение эффективности коррекции проявлений вагинальной атрофии и улучшение качества жизни женщин в постменопаузе, актуальной для акушерства и гинекологии.

Работа Еприкян Елены Галустовны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 сентября 2016г. №335, от 02 августа 2016г. №748, от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Медицинского института

ФГАОУ ВО «Российский университет

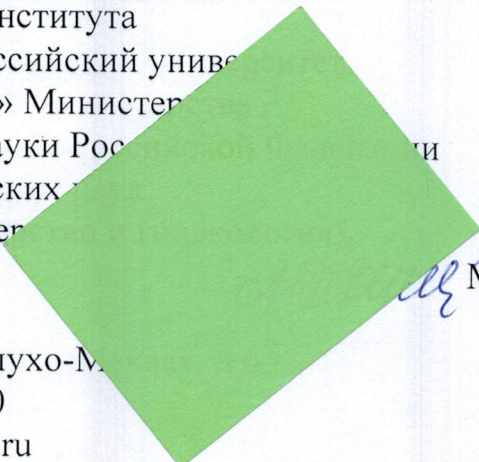
дружбы народов» Министерства


образования и науки Российской Федерации

доктор медицинских наук

(14.01.01 – акушерство и гинекология)

профессор



 Марина Борисовна Хамошина

117198, ул. Миклухо-М.

+7(495)434-53-00

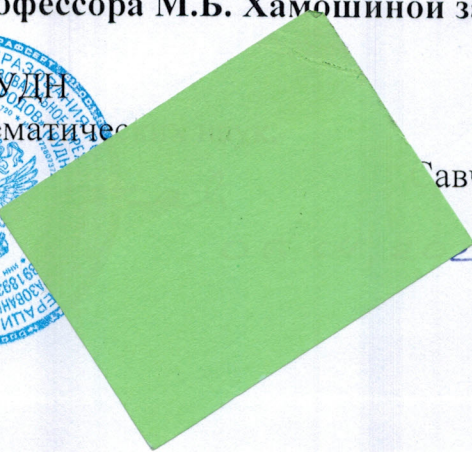
mbax99@yandex.ru

**Подпись д.м.н., профессора М.Б. Хамошиной заверяю**

Ученый секретарь РУДН

доктор физико-математических наук

профессор



 Хавчин Владимир Михайлович