

## Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, главного научного сотрудника акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Андреевой Веры Олеговны

на диссертацию Золото Елены Викторовны «Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

### Актуальность исследования

Актуальность проблемы расстройств соединительной ткани определяется неоднозначной клинической симптоматикой и как следствие, отсутствием четких диагностических критериев, наличием противоречивых представлений о механизмах ее формирования, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и оценки ее клинической значимости. На сегодняшний день данные о частоте встречаемости НДСТ неоднозначны, обсуждаются критерии для постановки диагноза. Последующее накопление знаний в области изучения НДСТ и ее фенотипов, проведение многоцентровых рандомизированных исследований, поиск эффективных методов лечения и профилактики станут основанием для дальнейшего совершенствования диагностических алгоритмов.

Признаки НДСТ проявляются в течение жизни. Критическим периодом является подростковый возраст, когда прирост количества признаков дисморфогенеза соединительной ткани достигает максимального количества.

Возможно, подобная динамика объясняется прогрессивным характером манифестации признаков НДСТ в период максимального роста

организма, связанного с увеличением общей массы соединительной ткани. Несомненно, что проведение полномасштабных эпидемиологических исследований распространенности НДСТ в популяции является насущной задачей ближайшего будущего.

Подростковый период сопровождается активацией гормональной функции репродуктивной системы, характеризуется усилением влияния половых гормонов на метаболизм коллагена. Учитывая, что тестостерон и эстрадиол оказывают протективное воздействие, а 17-гидроксипрогестерон усиливает распад коллагена, то механизмы нарушений процессов коллагенообразования у девочек-подростков с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани могут отражать недостаточное влияние половых гормонов. Наличие дисфункции яичников и расстройств менструации у девочек-подростков будут являться показанием не только к регуляции ритма и характера менструаций, но и проведению мероприятий, направленных на улучшение метаболизма коллагена. Нарушения менструального цикла являются важной проблемой здоровья девочек-подростков, поскольку они влияют не только на репродуктивный потенциал, но и на психическое здоровье и качество жизни. В настоящее время среди девочек-подростков наиболее распространены такие нарушения, как аменорея, пубертатные маточные кровотечения и дисменорея. Обсуждается, что в основе возникновения тяжелой формы первичной дисменореи лежит дисплазия соединительной ткани, ассоциированная с врожденным или приобретенным дефицитом внутриклеточного магния. Необходимы дальнейшие исследования для выявления особенностей метаболизма соединительной ткани у девочек-подростков с НМЦ. Отсутствие настороженного отношения к менструальному болевому синдрому таит в себе определенный риск пропустить заболевания, большинство из которых имеют неблагоприятный репродуктивный прогноз. Раннее выявление этих нарушений составит основу профилактики при становлении репродуктивной функции у девочек-подростков с НДСТ. Все это свидетельствует о несомненной

перспективности клинического направления в изучении связи первичной дисменореи подростков и НДСТ и разработки нового патогенетически направленного дифференциального подхода к тактике лечения.

Несмотря на значимость проблемы, до настоящего времени многие вопросы остаются нерешенными. По данным ряда исследователей малые недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани составляют 68,8%, хотя возможности ее диагностики не превышают 2,4%. Так, отсутствуют обобщенные сведения о механизме взаимодействия цитокиновой системы, гемостаза и гормональной регуляции организма у девочек в период становления специфических функций. Недостаточно сведений о факторах риска, не дана оценка их значимости в формировании патологии менструальной функции у девочек. Не изучены особенности иммунологического статуса у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, роль психологических особенностей личности подростков с нарушением менструального цикла на фоне НДСТ. Учитывая физиологическую изменчивость регуляторных систем в пубертатный период девочек, а также отсутствие сведений о характере изменений цитокинового статуса в патогенезе НМЦ, исследования последнего представляют не только теоретический, но и практический интерес.

Учитывая вероятную роль дисплазии соединительной ткани в формировании нарушений в развитии репродуктивной системы, состоянии здоровья различной степени выраженности, особенно в критические периоды детства, важнейшим из которых является пубертатный период, автором разработан новый комплекс лечебно-коррекционных мероприятий, ассоциированных с различной степенью НДСТ. Предложен дифференцированный принцип наблюдения, начиная с ранних этапов онтогенеза.

Принимая во внимание вышеизложенное, актуальность и своевременность диссертационной работы Золото Е.В. не вызывает сомнений.

Целью исследования явилось снижение частоты нарушений становления репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани путем разработки научно обоснованного комплекса мероприятий по профилактике, диагностике и лечению репродуктивной функции.

### Научная новизна и практическая значимость работы

Автором представлены сведения о распространенности фенотипа НДСТ среди девочек-подростков с НМЦ и их матерей. Выявлено, что девочки-подростки родились от матерей, у которых была угроза прерывания беременности, преждевременные роды. Установлено, что у матерей девочек-подростков было по 3–4 признака НДСТ: кариес, плоскостопие, сколиоз, частые ОРВИ, патология желудочно-кишечного тракта, патология ЛОР-органов, что в дальнейшем привело к выявлению у девочек-подростков признаков НДСТ: астенический тип телосложения, дефицит массы тела, мышечная гипотония, вегетососудистая дисфункция, нарушение сердечного ритма. Также представлены данные о состоянии гормонального статуса, микро- и макроэлементов, минеральной плотности костной ткани, иммунной системы и выявлена корреляционная зависимость. Установлено, что в группе девочек 11–13 лет отмечается снижение лютеинизирующего гормона (ЛГ), повышение фолликулостимулирующего (ФСГ), что свидетельствует об инфантильном типе гонадотропной функции гипофиза и недостаточности лютеиновой фазы, для девочек-подростков 14–16 лет наоборот было характерно достоверное повышение ЛГ и снижение ФСГ. Половое созревание девочек сопровождалось гипоестрогенией. Автором представлены данные о содержании электролитов (магния, калия, натрия, кальция, фосфора, а также щелочной фосфатазы (ЩФ)), минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. НМЦ является фактором риска снижения минеральной плотности костной ткани. Выявлена отрицательная корреляция между возрастом становления менструальной функции и минеральной плотностью костной ткани, что

подтверждает роль половых гормонов в минерализации кости у девочек-подростков. Автором впервые изучен цитокиновый профиль у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Анализ уровней изучаемых цитокинов в сыворотке крови у девочек-подростков показал увеличение сывороточной концентрации провоспалительного цитокина IL-6, OPG, RANKL. Наряду с этим не было установлено различий между группами девочек-подростков по сывороточным показателям (IL)  $-1\beta$ ,  $-4$ ,  $-10$ ,  $-17A$  и TNF- $\alpha$  ( $p > 0,05$ ). Также впервые были изучены особенности микробиологической картины ротовой жидкости и влагалищного биотопа у часто и длительно болеющих девочек-подростков. Бактериологическое исследование ротовой жидкости выявило сопоставимую частоту с интенсивностью колонизации этой области микрофлоры ( $\alpha$ -гемолитическими стрептококками и «золотистым» стафилококком) у всех девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Проведенный анализ показал, что ведущими возбудителями инфекционного процесса во влагалище у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ являлись энтерококки, факультативно- и облигатно-анаэробные стрептококки, кишечная палочка и грибы рода *Candida*. Вместе с тем, в отличие от вагинального биотопа, популяционный уровень условно-патогенной микрофлоры в ротовой жидкости не превышал физиологической нормы.

Диссертантом впервые представлены данные о наличии иммунного дисбаланса у часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, что подтверждает не только актуальность проведенных исследований, но и требует необходимости проведения иммунокоррекции. Разработанная программа профилактической иммунокоррекции патогенетически обоснованна и имеет достоверные преимущества перед современными стандартными методами. Впервые изучено влияние семейных отношений, дана оценка уровня тревоги у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Результаты исследования тревоги при помощи цветового теста М. Люшера показали, что уровень тревоги зависит как от преморбидной структуры личности пациентки, так и от характера. Установлено, что высокая интенсивность тревоги является общей характеристикой

эмоционального состояния девочек-подростков в основном с лабильным, астеноневротическим, сенситивным и психастеническим типом акцентуации характера. Нарушение гармоничных отношений между членами семьи является одной из причин неправильных условий семейного воспитания девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Автором сформулировано новое решение оптимизации противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ на основании изучения цитокинового статуса, состояния местного иммунитета и микрофлоры влагалища. Доказано, что разработанный и внедренный в практику здравоохранения комплекс научно обоснованных методов ранней клинико-лабораторной диагностики, дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий у девочек-подростков является важным резервом снижения частоты нарушений становления репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

#### **Степень достоверности и обоснованности результатов исследования**

Работа выполнена на репрезентативной группе: 216 девочек-подростков 11-16 лет (176 девочек-подростков с НМЦ и НДСТ и 40 условно здоровых девочек-подростков того же возраста) с применением современных методов обследования, адекватных поставленной цели и задачам. Автором достаточно четко сформулирован дизайн работы, проанализировано достаточное количество источников литературы, а высокая информативность использованных методов обследования, корректность статистической обработки данных, применение принципов доказательной медицины свидетельствуют о высоком научно-методическом уровне работы.

#### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа Золото Е.В. написана в традиционном стиле, грамотным литературным языком на 367 страницах машинописного текста.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, раздела материалы и методы исследования, трех разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 345 источников, в том числе 250 – кириллицей, 95 латиницей. Работа содержит 39 рисунков и 46 таблиц, которые облегчают восприятие материала.

**Во введении** четко представлена актуальность и степень разработанности научной темы, определены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, изложена методология исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов и выводов, а также сведения об апробации результатов исследования.

В обзоре литературы рассмотрены исследования, посвященные этиологии, патогенезу, клиническому течению, диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани, приведены результаты клинических и экспериментальных исследований о влиянии недифференцированной дисплазии соединительной ткани на становление репродуктивной функции девочек-подростков.

**Во второй главе** автор дает клиническую характеристику основной и контрольной групп, критерии включения, критерии исключения, подробно описаны клинические, инструментальные, лабораторные методы, примененные в диссертационном исследовании, в том числе для диагностики фенотипических и локомоторных проявлений НДСТ использовались критерии выраженности дисплазии соединительной ткани по Л. В. Адамян, Т. Ю. Смольновой (2003). Верификация диагноза НДСТ осуществлялась при обнаруженииотягощенной наследственности по НДСТ, наличия одного большого и одного малого критерия любых органов, семейного анамнеза. Для определения внешних фенотипических признаков применяли Международную фенотипическую шкалу (МФШ) Glesby M.J., учитывающую 16 признаков дисморфизма соединительной ткани. Представлены методы статистической обработки, вариационной статистики, ранговой корреляции с

использованием стандартного пакета прикладных программ Excel для Windows'XP'Professional.

**В третьей главе** диссертант описывает результаты клинико-анамнестических исследований на основании проведенного ретроспективного анализа 165 архивных историй болезни девочек-подростков 11-16 лет с НМЦ на фоне НДСТ и их матерей, а также по результатам проведенного собственного обследования 176 девочек-подростков того же возраста с НМЦ на фоне НДСТ. Автор дает описание клинических проявлений фенотипических признаков НДСТ у обследуемых, анализирует и дает характеристику «клинического портрета» девочки-подростка с НМЦ на фоне НДСТ.

**Четвертая глава** посвящена результатам лабораторных и специфических методов исследований у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне НДСТ. Автором установлено взаимосвязь показателей изучаемых гормонов ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, пролактина у девочек-подростков с НДСТ со снижением биологического индекса пубертатной зрелости и одним из патологических звеньев развития НМЦ у девочек-подростков. Снижение показателей Mg в крови пациенток с НМЦ на фоне НДСТ подтвердило роль мезенхимальной дисплазии в развитии НМЦ у девочек-подростков. Автором подробно изучены минеральная плотность костной ткани обследуемых девочек-подростков, их иммунологический статус, раскрыто понятие часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, проанализирован цитокиновый статус и его взаимосвязь с изучаемой патологией, дана оценка психоэмоционального состояния и уровня тревоги у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

**В пятой главе** представлен разработанный диссертантом лечебно-профилактический комплекс мероприятий у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ и дана оценка его эффективности. Доказано, что внедрение в практическое здравоохранение нового патогенетически обоснованного подхода к ведению девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ,



предусматривающего выделение их в группы повышенного риска, своевременная диагностика патологических отклонений с учетом цитокиновых показателей, адекватная терапия с индивидуальным подбором лекарственных средств в зависимости от имеющихся нейро-обменно-эндокринных нарушений в организме и соматического здоровья девочек, комплексная реабилитация, позволили повысить эффективность лечебных мероприятий, направленных на нормализацию деятельности репродуктивной системы и сохранение здоровья будущих матерей.

**В анализе и обобщении результатов исследования** диссертант приводит подробный анализ полученных данных, сопоставляет их с данными литературы, подводит итог диссертационному исследованию.

### **Замечания и вопросы**

В ходе совместной работы были сделаны незначительные замечания, которые не умаляют ценности и достоинств представленной работы.

В рамках дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Объясните значение щелочной фосфатазы в патогенезе умеренной минеральной плотности костной ткани.
2. Назовите процент восстановленных нарушений менструального цикла после проведенного лечения.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Замечаний по его оформлению нет. По материалам диссертационного исследования опубликованы 42 печатных работы, в том числе 20 статей в научных изданиях Донецкой Народной Республики, Российской Федерации, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе авторских статей – 12, в зарубежных изданиях, включённых в одну из систем цитирования: Web of Science, Scopus, Google Scholar и др. – 1.

Разработаны методические рекомендации и нововведение «Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла (клиника, лечение)», Порядок оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями, приложение к порядку оказания медицинской помощи «Этапность оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями в возрасте до 17 лет включительно».

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на 22 международных, Всероссийских, Республиканских, Всеукраинских конгрессах, конференциях, симпозиумах, форумах. Научные разработки и результаты диссертационной работы успешно внедрены в работу учреждений практической медицины Донецкой Народной Республики, Российской Федерации, а также в педагогический процесс медицинских вузов Донецкой Народной Республики и Российской Федерации.

### **Заключение**

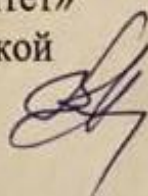
Диссертационная работа Золото Елены Викторовны «Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение)», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченным научным исследованием, которое по совокупности полученных результатов и разработанных положений может быть квалифицировано как работа, содержащая решение актуальной научной проблемы гинекологии по оптимизации методов диагностики, профилактики и реабилитации репродуктивной функции девочек-подростков с НДСТ на основе коррекции нарушений метаболизма соединительной ткани и гормональных сдвигов.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование Золото Е.В. полностью

соответствует требованиям п. 2.1 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель Золото Елена Викторовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

Доктор медицинских наук, доцент,  
главный научный сотрудник  
акушерско-гинекологического отдела  
научно-исследовательского института  
акушерства и педиатрии федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Ростовский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации



Вера Олеговна Андреева

Подпись Андреевой В.О. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

д.м.н., доцент



Сапронова Н.Г.

344022, Российская Федерация, Ростовская область, г.Ростов-на-Дону,  
переулок Нахичеванский, 29. Телефон: +7 (863) 250-42-00, Официальный  
сайт: [www.rostgmu.ru](http://www.rostgmu.ru), E-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru), [secretary@rniiap.ru](mailto:secretary@rniiap.ru)