

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента

на диссертацию Золото Елены Викторовны на тему «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 избранной темы**

За последние 10 лет доля девочек снизилась с 28% до 6%, из них 75% имеют хронические заболевания, 12% – расстройства менструальной функции, что оказывает существенное влияние на становление менструальной и реализацию репродуктивной функции. Охрана репродуктивного здоровья девочек-подростков, как будущих матерей, в настоящее время является основополагающей задачей. Среди причин нарушений репродуктивной функции у девочек-подростков особое место уделяется соединительнотканной патологии. Частота выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), по некоторым данным, среди лиц молодого возраста достигает 80%. При использовании жестких критериев (шесть и более внешних фенов) частота выявления НДСТ снижается до 20-25%, а клиническая значимость выявленных аномалий возрастает. Ежегодно наблюдается рост заболеваемости НДСТ, которая оказывает отрицательное влияние на становление репродуктивной функции у 50-70% девочек-подростков, а также реализацию репродуктивного потенциала.

Разнообразие клинических симптомов при патологии соединительной ткани свидетельствует о системности поражения, поскольку соединительная ткань находится практически во всех органах и системах, а ее дисплазия является основой возникновения аномалий, обусловленных хромосомными и генными дефектами, имеющих определенный тип наследования или

возникающих из-за мутагенных влияний в фетальный период. НДСТ относится к системным нарушениям и рассматриваются как один из интегральных показателей здоровья детей и подростков.

В настоящее время встречаются исследования по отрицательному влиянию НДСТ на реализацию репродуктивной функции, что обусловлено врожденными аномалиями развития органов малого таза, нарушением восприимчивости эндометрия, снижением количества зрелых фолликулов, замедлением созревания эндометрия, наличием склеротических очагов с накоплением коллагена III типа в строме эндометрия. Вместе с тем в литературе отсутствуют данные о становлении репродуктивной функции у девочек с НДСТ, что может иметь решающее значение в профилактике репродуктивных нарушений с препубертатного и пубертатного периодов, и безусловно, определило актуальность данного исследования.

Целью диссертационного исследования явилось снижение частоты нарушений становления репродуктивного здоровья у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

В соответствии с поставленной целью диссертантом четко сформулированы задачи исследования, направленные на получение достоверных результатов в изучении непосредственной связи гормонального фона, цитокинового статуса, иммунной системы, микроэлементного состава крови, ротовой жидкости, психоэмоционального состояния с нарушениями менструальной функции у девочек-подростков на фоне НДСТ.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационное исследование Золото Елены Викторовны является завершенным научным трудом. Исследование проведено на достаточном количестве обследованных девочек-подростков. Диссертантом использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные,

статистические методы исследования. Выводы работы обоснованы, логично вытекают из поставленных задач исследования и полученных результатов.

Автором проанализировано достаточное количество научных литературных источников. Основные положения работы изложены в 42 печатных работах, в том числе в 20 статьях 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. Автором разработаны методические рекомендации и нововведение «Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла (клиника, лечение)», а также 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». Материалы исследования представлены на научно-практических конференциях, съездах, форумах с международным участием.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическое здравоохранение. Предложенный комплекс лечебно-профилактических и диагностических мероприятий активно используется в практической работе врачей акушеров-гинекологов детского и подросткового возраста учреждений здравоохранения ДНР.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Обоснованность и достоверность основных положений диссертационного исследования обеспечивается достаточным объемом и

корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне работы.

В диссертации впервые разработана диагностика внешних фенотипических и локомоторных проявлений НДСТ у девочек-подростков с НМЦ с учетом критериев выраженности дисплазии соединительной ткани. Разработана новая противовоспалительная и иммунокорректирующая терапия на основании полученных результатов изучения цитокинового статуса, состояния местного иммунитета и микрофлоры влагалища у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Детально изучено состояние гормонального статуса, микро- и макроэлементов крови, мочи, ротовой жидкости, иммунной системы у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне НДСТ и выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями. Впервые изучено нарушение гармоничных отношений между членами семьи и дана оценка уровня тревоги у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне НДСТ. В результате проведенного исследования был разработан и внедрен в практику здравоохранения комплекс методов ранней клиничко-лабораторной диагностики, лечебно-профилактических мероприятий у девочек-подростков и проведена оценка полученных результатов.

### **Практическое значение полученных результатов**

По результатам проведенных исследований разработаны методические рекомендации, предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, в том числе клинический протокол диспансерного наблюдения девочек в пубертатном периоде с НДСТ, предназначенных для практической работы детских и

подростковых гинекологов, педиатров, врачей, которые работают в школах и подростковых кабинетах.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Золото Е.В. написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы.

Диссертация представлена в объеме 330 страниц основного машинописного текста, содержит 46 таблиц и 39 рисунков, которые наглядно демонстрируют результаты исследований и облегчают восприятие материала.

Во **«Введении»** диссертантом обоснована актуальность выбранной темы, четко и правильно сформулированы цель и задачи исследования, степень разработанности темы, научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, изложен личный вклад диссертанта, степень достоверности и апробации результатов, информация о публикациях, в которых освещены основные положения диссертации.

Раздел **«Обзор литературы»** раскрывает представления о НДСТ как о проблеме современной медицины, в данном разделе рассмотрены основные причины расстройства репродуктивной системы у девочек-подростков на фоне дисплазии соединительной ткани, рассмотрены эпидемиология, патогенез, классификации заболевания, методы диагностики и лечения. Проведя анализ большого количества научной литературы, соискатель более глубоко раскрыл значимость данной патологии, важность изучения заявленной проблемы.

В разделе **«Материалы и методы»** автором представлен поэтапный дизайн исследования с описанием каждого этапа. Представлены критерии

включения и исключения девочек-подростков в группы исследования, дана оценка физического развития обследуемых девочек-подростков, описаны методы исследования (клинические, лабораторные, гормональные, инструментальные, иммунологические, психодиагностические, статистические).

В третьем разделе представлены собственные результаты исследования девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне дисплазии соединительной ткани. Первый подраздел представляет собой ретроспективный анализ 165 архивных историй болезни девочек-подростков 11-16 лет, а также их матерей. Второй подраздел посвящен проспективному исследованию 176 девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

Проведенные исследования позволили автору увидеть и описать в полном объеме клиническую картину обследованных девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, а также их матерей, выявить факторы развития патологии (детские инфекции, виды НМЦ, экстрагенитальные заболевания, акушерский анамнез матерей, в том числе угроза прерывания беременности).

Четвертый раздел посвящен результатам лабораторных и специфических методов исследований у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ и содержит в себе 7 подразделов с подробным описанием результатов разных методов исследования. В первом подразделе автор характеризует выраженность малых и больших фенотипических признаков НДСТ у обследованных девочек-подростков с их подробным описанием. Во втором подразделе диссертант представляет данные об изменении гормонального фона и ультразвуковой картины внутренних половых органов девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Проведя гормональные исследования, автор определяет наличие инфантильного типа гонадотропной функции гипофиза, абсолютной гипозестрогении и недостаточности лютеиновой фазы в младшей возрастной группе (11-13 лет). У 55% девочек-подростков старшей возрастной группы (14-16 лет) определяется незрелость половой

системы, связанной с НДСТ, в связи с нарушением соотношения индекса ЛГ/ФСГ.

В третьем подразделе диссертант характеризует особенность электролитного обмена. Результаты проведенного исследования показали достоверное снижение магния в крови и ротовой жидкости, кальция в моче, а также повышение щелочной фосфатазы. Исследование состояния костной ткани у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ при проведении лучевой денситометрии показало, что индекс плотности костной ткани у девочек-подростков, как основной, так и группы сравнения был ниже в сравнении с контрольной группой.

Четвертый подраздел посвящен изучению микрофлоры влагалища и ротовой жидкости у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Диссертантом определено, что ведущим возбудителем инфекционного процесса влагалища являются грибы рода *Candida*, энтерококки, факультативно- и облигатно-анаэробные стрептококки. Возбудителями воспалительного процесса в полости рта явились «золотистый» стафилококк и облигатно-анаэробные стрептококки.

В пятом подразделе описано влияния семейных отношений и дана оценка уровня тревоги у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Проанализированы нарушения гармоничных отношений между членами семьи, что было причиной неправильных условий семейного воспитания. Дана характеристика типов акцентуации характера обследуемых девочек-подростков по результатам проведенных тестов.

В шестом подраздел представлены результаты исследования иммунного статуса часто и длительной болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. При изучении иммунологического статуса автором отмечается снижение уровней IgA и IgM, повышение IgE, что связано с хроническими, рецидивирующими заболеваниями инфекционного характера. Изучение цитокинов показало достоверное повышение провоспалительного IL-6, что может свидетельствовать о наличии у данных пациентов

компенсаторной реакции, направленной на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов.

Седьмой подраздел представляет собой патогенез нарушений менструального цикла на фоне НДСТ. По результатам проведенных исследований были выявлены возможные причины развития данной патологии и сформулирован механизм возникновения НМЦ на фоне НДСТ.

В последнем разделе диссертант описывает лечебно-профилактические мероприятия, которые применялись в ходе лечения девочек-подростков обследуемых групп, анализирует эффективность предложенного комплекса профилактики и лечения девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Автор включает в комплекс мероприятий медикаментозную терапию, психотерапевтические и физиотерапевтические методы лечения. В разделе дана оценка отдаленных результатов лечения.

В **«Анализе и обобщении результатов исследования»** диссертант подводит итог проделанной работы, представляя материал в сжатой, лаконичной форме, подробно останавливаясь на основных полученных результатах исследования, объединяя главы диссертации в единое целое с хорошо прослеживаемой логикой рассуждений.

Выводы обоснованы, четко сформулированы, логично вытекают из поставленных задач и результатов исследования, содержат элементы новизны и имеют практическое значение для современного здравоохранения.

**Практические рекомендации** диссертации могут быть использованы в работе врачей-гинекологов детского и подросткового возраста, с целью профилактики и снижения нарушений репродуктивного здоровья девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

### **Замечания и вопросы**

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. На основании полученных Вами данных вы можете сказать об увеличении симптомов НДСТ в последующих поколениях, т.е. у дочерей относительно матери?
2. Были ли у обследуемой когорты с НДСТ врожденные аномалии развития матки и влагалища?
3. Какие нарушения менструального цикла были у девочек-подростков с НДСТ и гипоэстрогенией?
4. Какое диспансерное наблюдение предусмотрено для пациенток с НДСТ и гипоэстрогенией, с учетом уровня тревоги и выявленной корреляции с минеральной плотностью костной ткани?

### **Заключение**

Диссертационную работу Золото Елены Викторовны на тему: «Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение)» следует считать самостоятельным завершённым научным исследованием, в котором предложены новаторские методы профилактики и лечения нарушений репродуктивного здоровья при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также получены современные научно обоснованные результаты. Выполненное исследование является весомым вкладом в практическое здравоохранение, а также имеет большую теоретическую значимость.

Анализ настоящей диссертационной работы позволяет утверждать, что по актуальности темы, методологии исследования, полученным научным результатам, научной новизне, практической и теоретической значимости, внедрению в практическое здравоохранение диссертационная работа «Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение)» соответствует требованиям п. 2.1 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к докторским

диссертациям, а ее автор Золото Елена Викторовна заслуживает присуждения  
ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 –  
акушерство и гинекология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, доцент  
заведующая кафедрой акушерства  
и гинекологии факультета  
последипломного образования  
ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России



И. В. Жуковец

675006, Российская Федерация, Амурская область, г. Благовещенск, ул.  
Горького, дом 95; тел: 8 (4162)319-009; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Согласна на автоматизированную обработку персональных данных  
Жуковец Ирина Валентиновна

