

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова»
Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор

Г.Т. Сухих

«04» декабря 2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Ахмеджановой Гульноры Авасовны на тему «Приемлемость и эффективность чисто прогестиновых контрацептивов пролонгированного действия для женщин групп высокого риска», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность

Диссертационная работа Ахмеджановой Гульноры Авасовны посвящена одной из актуальных проблем современного здравоохранения – обеспечению контрацептивной безопасности в Республике Таджикистан. Доступность технологий контроля репродукции является неотъемлемой характеристикой цивилизованного социума в настоящее время. Предоставление качественных контрацептивных услуг является ведущей движущей силой сохранения репродуктивного здоровья женщин.

Несмотря на прогресс в развитии контрацептивных технологий и проведение широкомасштабных мероприятий по расширению доступа к оказанию контрацептивных услуг многие проблемы окончательно не решены и требуют изучения. Проведение консультирования по вопросам планирования семьи является обязательной профессиональной компетенцией любого акушера-гинеколога независимо от вида лечебно-профилактического

учреждения, в котором работает специалист. При выборе метода контрацепции требуется индивидуальный и дифференцированный подход [Радзинский В.Е., 2016; Кравченко Е.Н. и соавт., 2016; Межевитинова Е.А. и соавт., 2016; Дикке Г.Б., 2017; Кузнецова И.В., 2017; Дубровина С.О., 2019].

При этом в обязательном порядке метод должен быть безопасным для здоровья в соответствии с актуальной версией медицинских критериев приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015).

В последние десятилетия гормональная контрацепция является самым распространенным методом контроля рождаемости, обладающим помимо контрацептивного и лечебными эффектами [Доброхотова Ю.Э и соавт., 2014; Екушева Е.В и соавт., 2016; Олина А.А и соавт., 2019; Roach R.E.J. et al, 2016].

Выбор и использование того или иного контрацептивного средства, особенно среди групп риска зависит от многих факторов: возраста, экстрагенитальной патологии, ВЗОТ, состояния после аборта или родов и т.д.) [Кузнецова И.В., 2013; Макаров И.О., 2013., Хамошина М. Б., 2013; Дубровина С.О. 2019; -MacGregor EA ,2013].

Чисто гестагенная пролонгированная контрацепция (ЧПК) на сегодняшний день является наиболее эффективной и безопасной [Андреева Е.Н., Соколова Д.А., 2016; Арндт И.Г., Мхитарьян А.Г., 2016 Османова У.Ш., Юсупова А.Ю. 2017; Подзолков В.И и соавт., 2019; Lopez LM, et al, 2013; Zimmerman Y. et al. ,2015; Wang A. et al, 2015].

По последним данным внутримышечные инъекции норэтистерона ацетат (НЭТЭН) и Депо-провера, а также подкожные импланты и импланон НКСТ относятся к обратимым методам, обеспечивают длительную контрацепцию и не требуют действий пользователя [Winner B., Reipert J.F., Zhao Q. et al.. 2012.]. Приверженность к использованию гормонального контрацептива во многом определяется переносимостью препарата, что в большинстве случаев связано с наличием/отсутствием побочных эффектов.

В Республике Таджикистан до настоящего времени имеются разноречивые данные об особенностях репродуктивного здоровья женщин,

использующих ЧПК пролонгированного действия, отсутствуют единые взгляды о приемлемости и безопасности указанных препаратов, их лечебном действии при ряде гинекологических заболеваний у женщин различного возраста. Диссертационная работа Ахмеджановой Г.А. является комплексным исследованием и имеет новое направление в решении вышеуказанной проблемы.

Цель исследования сформулирована правильно, соответствует названию диссертации и позволяет решить избранные, конкретные, реально выполнимые **4 задачи**.

Связь работы с проектами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена в рамках «Национальной стратегии развития Республики Таджикистан на период 2010-2020 годы», утвержденной Постановлением Правительства Республики Таджикистан (№368 от 02.08.2010г), одной из существенных направлений которой является повышение качества диагностики и всех видов медицинской помощи населению, а также в рамках реализации «Государственной программы по репродуктивному здоровью до 2022 г.», утвержденной Постановлением Правительства РТ №326 от 22.06.2019 г., темы НИР кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ ИПО СЗ РТ «Современные аспекты репродуктивной системы женщин с экстрагенитальной патологией». Работа посвящена наиболее актуальной проблеме практического здравоохранения по обеспечению контрацептивной безопасности в стране.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в условиях Республики Таджикистан, на основе анализа официальных статистических данных, установлены динамика охвата контрацептивными средствами за последние десять лет и изменение спектра используемых методов предохранения от нежелательной беременности за счет

увеличения удельного веса современных ЧПК пролонгированного действия. Показано, что контрацептивное поведение женщин зависит от индивидуального подхода при выборе современных ЧПК и компетенции специалиста, предоставляющего контрацептивные услуги. Доказано, что ЧПК пролонгированного действия обладают высокой контрацептивной и неконтрацептивной эффективностью для женщин, страдающих ожирением, варикозной болезнью, анемией, ИДС, пиелонефритом, заболеванием печени и желчевыводящих путей. Подтверждено, что побочные (нежелательные) эффекты НЭТЭН, импланон и Депо-провера не приводят к отказу от данного метода контрацепции, не влияют отрицательно на гормональный фон (функциональную активность щитовидной железы), липидный спектр крови, состояние шейки матки и т.д. Научно обоснован алгоритм ведения женщин, применяющих ЧПК пролонгированного действия, который заключается в выявлении женщин группы риска развития осложнений и оказания квалифицированной медицинской помощи, обеспечивающий безопасность и продолжительность использования метода.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Научно-практическая значимость диссертационной работы заключается в дифференцированном подходе при выборе гормональных контрацептивов, позволяющем расширить доступ к предоставлению контрацептивных услуг женщинам из целевых групп, предпочитающих использовать ЧПК пролонгированного действия, способствовать повышению безопасности их использования с контрацептивной и лечебной целью, сократить материнскую заболеваемость и смертность. Предложен алгоритм ведения пациенток, принимающих контрацепцию, который позволит использовать их не только для профилактики абортов, но и с лечебной целью при нарушениях менструального цикла.

Автор выдвигает **4 положения, выносимые на защиту**. Они отличаются научной новизной и достаточно аргументированы полученными результатами, имеют практическое значение и полностью отражают сущность диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций

Полученные результаты свидетельствуют, что охват контрацепцией, то есть, количество женщин, использовавших контрацептивы больше года, с 2007 по 2010 гг. практически не изменился соответственно 19,6 и 18,0% (на количество женщин репродуктивного возраста), а в последующие годы этот показатель в целом по стране возрос в 1,3 раза, составляя в 2018 году 24%. Показано, что за анализируемый период увеличился удельный вес применения Депо-провера в 2,3 раза, НЭТЭН в 2,6 раза, импланона – в 1,5 раза. ($p < 0,05$). Наметилась тенденция увеличения за тот же период использования барьерных методов в 1,3 раза и отмечено снижение пользователей ВМС (с 63,8 до 47,4%) ($p > 0,05$). Установлено, что большинство специалистов (82,5 -98,2%,) отметили доступность ОК, Депо – провера. Повысился уровень знаний специалистов о механизме действия ОК в 1,8 раза (с 52,0,45% до 98,5%), Депо-провера в 1,7 раза (с 55,5 до 96,0%). По сравнению с 2012 годом повысился уровень знаний о преимуществах ГК: ОК - в 2 раза (с 45,8 до 92,7±0,4%), Депо-провера в 2,7 раза (с 35,7 до 96,4%), НЭТ- в 2,3 раза (с 39,2 до 93,8%), импланона – в 2,6 раза (с 37,5 до 97,5%) ($p < 0,05$). Показано, что НЭТЭН, импланон, Депо-провера являются предпочтительными методами предохранения от нежелательной беременности для женщин позднего репродуктивного возраста, повторнородящих с коротким интергенетическим интервалом. ЧПК в обследуемых группах использовали больше половины пациенток (55,4%) позднего репродуктивного возраста, в активном репродуктивном возрасте находилась каждая третья женщина (37,8%), в раннем – 6,2% пациенток. Анализ паритета родов свидетельствует, что среди женщин, использовавших

продолжительные ЧПК, больше половины (56,0%) были повторнородящими женщинами, многорожавшие составляли 40,0%, первородящие 4,0%. У каждой третьей пациентки (32,7%), использовавших ЧПК, интергенетический интервал был менее 2-х лет, после родов ЧПК использовали 28,2% родильниц, после аборта - 19,2% женщин.

Установлено, что ЧПК пролонгированного действия обладают неконтрацептивными свойствами, являются приемлемыми и эффективными для женщин, страдающих экстрагенитальными заболеваниями: анемией и пиелонефритом страдало более 1/3 пациенток (37,2 и 37,6% соответственно), более половины (58,0%) имели избыточную массу тела и ожирение различной степени, варикозную болезнь - 46,% случаев, у каждой четвертой было заболевание печени и желчевыводящих путей (25,0%), ВЗОМТ в - 45,%, доброкачественные заболевания шейки матки у 27,3%.

Доказано, что побочные (нежелательные) эффекты ЧПК в виде изменения менструального цикла (аменорея, мажущие кровянистые выделения) не приводили к отказу от данного метода контрацепции при профессиональном консультировании специалиста, предоставляющего контрацептивные услуги и обеспечивали продолжительность их применения.

Автором подтверждено, что использование НЭТЭН, Импланона и Депо-провера не оказывают отрицательного влияния на функциональную активность щитовидной железы, плотность костной ткани и липидный спектр крови, отмечена высокая контрацептивная эффективность (81,7- 84,6%) в течение периода наблюдения. В работе использованы современные, информативные, неинвазивные, апробированные методы (общий анализ крови и мочи), гормональные (исследование ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрогена, прогестерона) липидный спектр крови (уровень общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП),

ультразвуковое исследование органов малого таза, почек и щитовидной железы, цитологическое исследование, кольпоскопия.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием современных компьютерных технологий (на программе IBM SPSS Statistic сборка 1.0.0.1298 по стандартным методикам вычислений показателей описательной статистики, корреляционного, регрессионного и дисперсионного анализов).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций исходят из результатов полученных данных, соответствуют поставленным цели и задачам.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению

Структура работы представляет внутреннее единство диссертационной работы, изложена на 117 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 150 источников, из которых 109 на русском, 41 на иностранном языке, иллюстрирована 31 таблицей и 11 рисунками.

Во введении диссертации представлены сведения, касающиеся и определяющие актуальность изучаемой проблемы, на основании которой четко представляется целесообразность проведения настоящего исследования. Выбор собственного исследования соискатель обосновывает скудностью научных публикаций в Таджикистане о контрацептивном поведении населения в новых социально-экономических условиях, отсутствием целенаправленных исследований о репродуктивном здоровье женщин, использующих ЧПК пролонгированного действия, приемлемости и эффективности НЭТЭН, импланов и Депо-провера для пациенток групп высокого риска.

Обзор литературы (Глава 1) представлен в четырех подглавах, которые на достаточно большом материале освещают современные аспекты приемлемости и эффективности контрацептивных средств.

В первой подглаве автор представил исследования российских авторов и международные данные о частоте и структуре использования контрацептивных средств. Во второй подглаве соискатель раскрыл целый ряд вопросов, касающихся приемлемости и эффективности контрацептивных средств и указывает, что большой акцент ученые стали делать на Longacting-reversible contraception (LARC), согласно которому внутримышечные инъекции норэстерона ацетат (НЭТЭН) и Депо-провера, а также подкожные импланты (импланон НКСТ) относятся к обратимым методам, обеспечивают длительную контрацепцию и не требуют действий пользователя.

Третья подглава характеризует современные данные о влиянии гормональных контрацептивов на органы и системы женского организма (липидный спектр крови, органы мишени), имеющее теоретическое и практическое значение.

В четвертой подглаве грамотно и доступно представлены современные данные о побочных (нежелательных) эффектах ЧПК. Приведены неоспоримые данные большинства исследований о возможности нарушения менструального цикла из-за отсутствия эстрогенного компонента, не требующих коррекции и не приводящих к серьезным изменениям в организме при квалифицированном консультировании специалиста, предоставляющего контрацептивные услуги.

Проведенный обзор литературы позволил автору выделить нерешенные аспекты и аргументированно обосновать выбор собственного исследования.

Материал и методы исследования (Глава 2). Объем исследований достаточен для кандидатской диссертации и результаты являются репрезентативными. Для изучения контрацептивного поведения жительниц Таджикистана ретроспективно проанализированы годовые отчеты НЦРЗ за десятилетний период, (Государственная статистическая ежегодная отчетная

форма №5 «Отчет о деятельности учреждений репродуктивного здоровья», форма К/025 - индивидуальная карта пациентки, использующей контрацептивы), форма К/028 - индивидуальная карта пациентки, использующей контрацептивы), проведен анкетный опрос 540 специалистов первичной медико-санитарной службы. Проспективное наблюдение включало комплексное клинико-лабораторное обследование 227 женщин, использовавших ЧПК.

В работе применены современные, апробированные и хорошо воспроизводимые методики, адекватные для решения поставленных в работе задач, общеклинические (общий анализ крови и мочи), гормональные (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрогены, прогестерон), липидный спектр крови (уровень общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ультразвуковое исследование органов малого таза, почек и щитовидной железы, кольпо-цитологическое исследование.).

Достоверность и обоснованность научных результатов, сформулированных автором в диссертации подтверждена **статистическим анализом**, который проведен с использованием современных компьютерных технологий.

В разделе **«Обсуждение полученных результатов»** автор сравнил результаты собственных исследований с данными литературы и грамотно обосновал свои выводы, ссылаясь на имеющуюся информацию о частоте и структуре контрацептивных средств, приемлемости и эффективности ЧПК пролонгированного действия, их влияния на организм женщины, липидный спектр крови и органы мишени.

Представленные **8 основных результатов работы** полностью отражают содержание диссертационной работы. **Практические рекомендации**, а их 5, вытекают из выводов, реально выполнимы на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Основные положения диссертации доложены на XVIII научно-практической конференции ТИППМК (2012г), научно-практической конференции НИИ АГиП (2014г), научно-практической конференции ИПО СЗ РТ (2014,2018гг), IV съезде акушеров-гинекологов Таджикистана (2014г), международной конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино (2016г), Конгрессе кардиологов с международным участием (2019г). Обсуждение работы проводилось на проблемно-экспертной комиссии ГУ «НИИ АГиП Таджикистана».

Основные положения, выводы и рекомендации используются в практической работе акушеров-гинекологов НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ СЗН РТ. Материалы работы внедрены в учебный и научный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 ИПОСЗРТ и изложены в учебно-методических пособиях (3), методических рекомендациях (2) и клиническом протоколе.

Публикации

Основные результаты работы опубликованы в открытой печати в ведущих научных изданиях: из 14 научных работ 6 статей опубликованы в рецензируемых журналах ВАК РТ и РФ, остальные – в материалах научно-практических конференций и VI съезде акушеров-гинекологов Таджикистана, составлены 2 методические рекомендации, разработаны 3 учебно-методических пособия и 1 клинический протокол. Публикации полностью отражают основные положения и содержание автореферата.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе темы научной работы, разработке цели и задач исследования, в проведении и интерпретации результатов. Самостоятельно проводил поиск и анализ мировой и отечественной

литературы, сбор и анализ собственного материала, разработал анкеты, участвовал в разработке нормативно-правовых документов и создании электронной базы, включающей данные ретроспективного анализа медицинской документации и проспективного наблюдения пациенток, публикации статей, написание диссертации и автореферата.

Автореферат составлен правильно, грамотно оформлен, соответствует содержанию диссертации и требованиям ВАК РТ.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Заключение

В целом диссертация Ахмеджановой Гульноры Авасовны на тему: «Приемлемость и эффективность чисто прогестиновых контрацептивов для женщин групп высокого риска» охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью методологической базы, последовательностью в используемых приемах и методах анализа, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов. Работа обладает научной новизной и практической значимостью, является законченным научно-исследовательским трудом, в которой сформулированы и обоснованы научные положения и выводы, обладающие определенной новизной и имеющей значение для практического здравоохранения: разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Работа соответствует требованиям п.163, гл.10 «Положения о диссертационных советах», утвержденного Постановлением Правительства РТ от 26.11.2016г. № 505 и может быть представлена к публичной защите, а

автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по указанной специальности.

Отзыв обсужден на Ученом совете федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «04» декабря 2020 г., протокол № 17.

Ведущий научный сотрудник
научно-поликлинического отделения,
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Назарова Нисо Мирзоевна

117997, г. Москва
ул. Академика Опарина, д.4
e-mail: secretariat@oparina4.ru
Телефон: 8(495)438-85-07

Подпись д.м.н., доцента Назаровой Н.М. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, кандидат
медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович