

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии им. С.Д. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России Рищука Сергея Владимировича на диссертацию Винниковой Симоны Викторовны на тему: «Особенности и пути коррекции вагинального и кишечного микробиома при неразвивающейся беременности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Винниковой Симоны Викторовны на тему: «Особенности и пути коррекции вагинального и кишечного микробиома при неразвивающейся беременности», посвящена актуальной проблеме акушерства и гинекологии – неразвивающейся беременности на фоне инфекционного процесса в урогенитальном и кишечном биотопах. Ведущей причиной прерывания беременности (особенно на сроке до 22 недель) являются урогенитальные эндогенные инфекции в виде дисбиоза влагалища и воспалительных очагов в органах репродуктивной системы. Частота встречаемости дисбиоза влагалища у беременных по данным разных авторов варьирует от 37,0% до 75,6%. В 50,0-71,0% случаев дисбиотические нарушения в вагине сочетаются с дисбиозом кишечника. Однако по его влиянию на формирование неразвивающейся беременности (с учётом сочетания с дисбиозом вагины или без него) в профессиональной литературе данные противоречивы. Эффективность лечения подобных нарушений у женщин при беременности будет зависеть от полноты определения спектра условных патогенов, а также подтверждения непосредственного участия кишечной микробиоты (совместно с генитальной) в формировании данной патологии. Также вызывает сомнение возможность определения полного спектра патогенов (особенно анаэробных бактерий) при оценке кишечного микробиоценоза с использова-

нием в настоящее время в практическом здравоохранении бактериологического метода. В связи с этим можно объяснить противоречивые данные по влиянию кишечного дисбиоза на развитие неразвивающейся беременности и целесообразности проведения его коррекции.

Традиционно лечение дисбиоза влагалища («Нифурателом» и «Нистатином») проводится в соответствии с протоколом клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, связанных с патологическими выделениями из половых путей. Некоторые авторы рекомендуют применять двухэтапную схему с использованием антибактериальных препаратов и интравагинальной пробиотикотерапии в сочетании с их пероральным приёмом. Однако относительно терапии инфекционного процесса при неразвивающейся беременности на сегодня также нет единого общепринятого подхода с использованием диагностически обоснованного применения препаратов и учётом конкретной клинической ситуации. Всё это в конечном результате не приводит к получению желаемого лечебного эффекта, а также улучшению в последующем репродуктивного исхода.

Актуальность темы определила цель исследования - улучшение последующих репродуктивных исходов при неразвивающейся беременности путем диагностики характерных сочетанных дисбиотических нарушений вагинального и кишечного микробиомов, и их этиопатогенетической медикаментозной коррекции. Поставленные автором задачи соответствуют цели исследования и полностью решены.

Научная новизна исследования

Впервые у женщин с неразвивающейся беременностью проведен расширенный углубленный анализ состояния одновременно влагалищного и кишечного микробиома. Предложен и апробирован оригинальный способ диагностики микрофлоры влагалища и кишечника с использованием молекулярно-генетических методик (защищён Патентом № 2742110 С1 РФ от 02.02.2021 «Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью» / / Н. Н. Рухляда, С. В. Вин-

никова). Доказана более чем двукратная встречаемость сочетанных дисбиозов, выявлен характерный микробиотический портрет и получена выраженная корреляционная связь между определенными условно-патогенными микроорганизмами микробиоты влагалища и толстой кишки у женщин с неразвивающейся беременностью. Впервые разработаны и апробированы эффективные методы одновременной коррекции нарушенной влагалищной и кишечной микробиоты путём комбинированного применения антибактериальных с про-, пре- и метабиотических препаратов, а также подтверждена эффективность такого подхода для снижения числа рецидивов дисбиоза с 90,0 % до 32,0 % в течение 1 года наблюдения. Доказана значимость нормализации микробиомов влагалища и толстой кишки на фоне сочетанных дисбиотических нарушений для неосложненного течения последующей беременности у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе, проявляющаяся увеличением частоты неосложненного течения с 52,0 % до 78,0 %.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность основных научных положений диссертационной работы подтверждена глубоким анализом достаточного по объему клинического материала. С точки зрения статистики, работа С.В. Винниковой выполнена на репрезентативных и достаточных по численности клинических выборках. Научные положения соответствуют поставленным задачам и имеют аналитическое и статистическое подтверждение. Выводы закономерно вытекают из результатов проведенного исследования. Полностью раскрыты положения, выносимые соискателем на защиту.

Практическая значимость работы

Диссертационная работа Винниковой С.В. выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет существенное значение для решения проблемы неразвивающейся беременности в акушерско-гинекологической практике. Обоснована необходимость и предложен способ комплексного об-

следования женщин на ранних сроках беременности для определения количественного и качественного состава условно-патогенной кишечной и влагалищной микробиоты с использованием методов полимеразной цепной реакции «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» (Патент № 2742110 С1 РФ от 02.02.2021). Это в свою очередь позволило обосновать комбинированное применение про-, пре- и метабитиков у женщин во время беременности с дисбиозом вагины и кишечника с целью купирования на более раннем этапе клинко-лабораторных проявлений генитально-кишечной эндогенной инфекции и, в связи с этим, профилактики и минимизации случаев неразвивающейся беременности. Кроме того, на мой взгляд, целесообразно проводить оценку микробиоты вагины и кишечника и на этапе прегравидарной подготовки с целью улучшения рецептивности эндометрия и увеличения вероятности nidации оплодотворённой яйцеклетки, что будет, в свою очередь, предпосылкой для прогрессирования беременности в последующем.

Подтверждение опубликованных основных результатов

По теме диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 статьи в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3.

Оценка содержания диссертации, и ее завершенность в целом

Диссертационная работа имеет традиционную структуру. Она изложена на 171 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 247 источниками, из которых 103 в зарубежных изданиях. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 17 рисунком.

В разделе «Введение» автором обоснованно отражены актуальность темы исследования, научная новизна и практическая значимость выполненной работы, четко сформулирована цель и задачи исследования. Подробно описаны критерии включения и исключения для пациенток исследуемых групп, а также основные положения, выносимые на защиту. Далее следуют четко освещенные материалы и методы исследования, применение которых позволило получить данные, необходимые для формулирования выводов и практических рекомендаций.

Глава I – «Обзор литературы» традиционно посвящена обзору отечественных и зарубежных источников, отражает современные взгляды на проблему неразвивающейся беременности. Обзор также содержит современные представления о микробиоте вагины и кишечника, возможных дисбиотических нарушениях, а также имеющихся способах их коррекции.

Глава II – «Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп» представляет подробный анализ анамнестических данных, субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов, клинических и лабораторных показателей в сравниваемых группах.

В исследовании было задействовано 140 пациенток в возрастном диапазоне от 20 до 45 лет (средний возраст $32,6 \pm 6,14$ лет), которые в дальнейшем были распределены на три группы. Группу I составили женщины с неразвивающейся беременностью ($n=50$), которые получали терапию согласно протоколу клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. В группу II вошли 50 женщин с неразвивающейся беременностью, которые получали коррекцию лечения с учётом не только вагинального микробиоценоза, но и кишечного. В контрольную группу были включены женщины с прогрессирующей беременностью.

Необходимо отметить, что качественный и количественный состав микробиоты вагины и толстой кишки определяли с использованием молеку-

лярно-генетических методов (ПЦР-РВ) – тест-системы «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» соответственно.

При оценке анамнестических данных воспалительные процессы в органах репродуктивной системы и различные желудочно-кишечные заболевания достоверно чаще, чем в контрольной, встречались в I и II группах. Клинико-лабораторные признаки дисбиоза влагалища также достоверно намного чаще, по сравнению с контрольной, выявлялись в I и II группах (у 74% и 76% соответственно). Причём в большинстве случаев определялся дисбиоз с преобладанием анаэробной условно-патогенной микрофлоры. Частота встречаемости дисбиоза кишечника различной степени выраженности также преобладала (по сравнению с контрольной) в I и II группах (52,0% и 54,0% соответственно). Причём сочетание одновременно вагинального и кишечного дисбиозов также достоверно чаще, чем в группе с прогрессирующей беременностью, определялось в I и II группах (44% и 48% соответственно против 22,5%).

Глава III. – «Результаты корреляционного анализа в исследуемых группах» содержит данные по оценке тесноты и силы связи по отдельным группам бактерий (*Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Bacteroidetes*), а также *Candida* spp. в вагинальном и кишечном биотопах с помощью корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r), где различия считались достоверными при значениях $p < 0,01$ и $p < 0,05$. Качественная оценка полученных результатов проводилась с помощью шкалы Чеддока. Получена умеренная прямая корреляционная связь по типам *Firmicutes* и *Staphylococcus* spp., высокая положительная корреляционная связь - по выявлению *Candida* spp. в исследованных биотопах, а также слабая положительная связь - по *Lactobacillus* spp. и *Proteobacteria*. Также прослеживалась обратная слабая связь по типу *Actinobacteria* и полностью отсутствовала по типам *Fusobacteria* и *Bacteroidetes*.

Глава IV – «Результаты клинических и лабораторных показателей после проведенного лечения» содержит анализ динамики клинических и лабо-

ракторных показателей после проведенного лечения. Женщины II группы методом случайной выборки были разделены на две равные подгруппы по 25 женщин – ПА и ПВ. Пациентам данных подгрупп помимо суппозитория «Нифурател» + «Нистатин» (по общепринятой схеме) дополнительно назначался пробиотик («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение двенадцати дней. Также женщинам подгруппы ПА с дисбиозами кишечника и без него применяли комплексные биотические препараты - метабиотик (*L. helveticus* DSM 4183 + *E. coli* DSM 4087 + *L. acidophilus* DSM 4149 + *Enterococcus faecalis* DSM 4086 (50,0 г + 25,0 г + 12,5 г + 12,5 г)) и пребиотик растительного происхождения («Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг). *L. helveticus* DSM 4183 + *E. coli* DSM 4087 + *L. acidophilus* DSM 4149 + *Enterococcus faecalis* DSM 4086 (50,0 г + 25,0 г + 12,5 г + 12,5 г) назначали в дозировке по 40 капель три раза в день в течение 14 дней с первого дня лечения, с 15 дня «Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг по 1 мерной ложке один раз в день – 14 дней. В группе I (n=50) и в контрольной (n=40) лечение дисбиозов влагалища проводилось в соответствии с протоколом клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, связанных с патологическими выделениями из половых путей. Пациенткам назначалось комбинированное лечение антимикробными препаратами «Нифурател» + «Нистатин» (по общепринятой схеме). Оценка динамики клинико-лабораторных показателей проводилась сразу и через 1 месяц после лечения. Была получена высокая эффективность применения комплексной терапии в подгруппе ПА, а именно комбинированных биотических препаратов и комбинации антимикробных препаратов. После проведенной терапии субъективные симптомы со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов отсутствовали у 96,0% и 84,0% ($p < 0,05$), объективной клинической симптоматики не было у 84,0% ($p < 0,05$) и нормализация микробиоты влагалища и толстой кишки наблюдалось у 92,0% и 100,0% пациенток. Применение в качестве лечения только антимикробного препарата широкого спектра

действия не привело к значимой положительной динамике, в сравнении с данными подгруппы ПА. Субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов не было у 72,0% и 54,0% пациентов соответственно; объективные клинические проявления отсутствовали у 40,0% пациенток ($p < 0,05$); стабилизацию микробиотического состава толстой кишки и влагалища выявили только у 52,0% и 50,0% пациенток соответственно.

В течение последующих 12 месяцев проводилось динамическое наблюдение за состоянием влагалищного и кишечного микробиома у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе после проведенной терапии. Повторные случаи дисбиотических нарушений вагинального и кишечного микробиома чаще наблюдались в группе с изолированным применением антибактериальных препаратов у 46,0 %, в сравнении с группой комбинированной терапии (12,0 %) ($p < 0,05$). При этом повторные дисбактериозы толстой кишки и влагалища чаще диагностировались через 9 месяцев (24,0%, 4,0%) $p < 0,05$.

При назначении комбинированного антимикробного препарата и монобиотического препарата без учета состояния микробиома толстой кишки, рецидивы дисбиозов кишечника (44,0%) встречались чаще, чем в группе с комбинированной терапией (16,0% соответственно) $p < 0,05$.

Затем женщины были разделены на две группы – I и II. Группа I ($n = 50$) не получали комбинированные биотические препараты в качестве коррекции дисбиотических нарушений влагалища и толстой кишки, в отличие группы II ($n = 50$), где были назначены данные лекарственные средства.

В дальнейшем, проводилось динамическое наблюдение в течение последующих 12 месяцев до наступления следующей беременности и ее течения до 22 недель гестации.

При анализе отдаленных результатов у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе обнаружено, что достоверно чаще в группе, где применялась комбинированная терапия в качестве коррекции дисбиотиче-

ских нарушений со стороны влагалища и толстой кишки, беременность наступала через 6 месяцев у 42,0%, в отличие от группы без назначения биотических препаратов (10,0%) $p < 0,05$.

При этом частота вторичного бесплодия в группе с комбинированной терапией была ниже (8,0%), чем в группе изолированного применения антибактериального препарата (32,0%) $p < 0,05$.

Благоприятное течение беременности в течение 22 недель наблюдения выявлено у 78,0 % женщин с применением комбинированных биотических препаратов, в отличие от группы с назначением комбинированного антимикробного препарата (16,0 %) $p < 0,05$. Самопроизвольным выкидышем и повторной неразвивающейся беременностью завершились следующие беременности у женщин с антибактериальной терапией (28,0 % и 24,0 % соответственно).

Глава V – «Обсуждение полученных результатов» содержит анализ основных результатов и их сравнение с сообщениями других авторов. В данной главе обобщаются и связываются все полученные в ходе работы результаты, что, в свою очередь, позволяет оценить данное исследование, как законченное.

Выводы - полностью соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы.

Таким образом, в работе в полном объеме отражены положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам. Главы проиллюстрированы таблицами и диаграммами, что существенно облегчает восприятие изучаемого материала.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Диссертация Винниковой Симоны Викторовны «Особенности и пути коррекции вагинального и кишечного микробиома при неразвивающейся беременности», соответствует специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункту 2,4,5.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению к диссертационной работе нет. Для уточнения некоторых аспектов прошу соискателя ответить на следующие вопросы: 1) как можно объяснить высокую положительную корреляционную связь между обнаружением *Candida spp.* во влагалище и толстой кишке? 2) какие патогенетические механизмы могут объяснить влияние дисбиоза кишечника на невынашивание беременности? 3) какие законодательные акты разрешают применение вышеиспользуемых в работе про-, пре- и метабиотиков во время беременности и исключают их тератогенные эффекты? Возможно ли их применение во время лактации?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Винниковой Симоны Викторовны на тему: «Особенности и пути коррекции вагинального и кишечного микробиома при неразвивающейся беременности», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Рухляды Николая Николаевича по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение важной для современного акушерства и гинекологии задачи – улучшению репродуктивного исхода и течения последующей беременности у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе с учетом состояния вагинального и кишечного микробиома.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор - Винникова Симона Викторовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Рищук Сергей Владимирович, доктор медицинских наук (14.00.01. Акушерство и гинекология), доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рищук Сергей Владимирович

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им.И.И.Мечникова Минздрава России)

191015, город Санкт-Петербург, Кирочная улица, дом 41/Пискаревский 47

Тел. +7 812 303-50-00; +7(911)232-85-63;

e-mail: rectorat@szgmu.ru s.rishchuk@mail.ru

Подпись профессора кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, доктора медицинских наук С.В. Рищука заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Д.М.Н. доцент

Трофимов Е.А.

« 17 » октября 2024 г.

