ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ, академика РАЕН, советника медицинского директора АО «Группа компаний «МЕДСИ» Кира Евгения Федоровича 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 диссертационной работы

Диссертационная работа Винниковой Симоны Викторовны, посвящена актуальной проблеме акушерства и гинекологии – неразвивающейся беременности на фоне дисбиотического процесса в урогенитальном и кишечном биотопах. Одной из основных причин прерывания беременности являются дисбактериозы во влагалище, в частности – бактериальный вагиноз (БВ). Частота встречаемости БВ у беременных женщин по данным разных авторов варьирует от 37% до 75,6%. В 50,0-71,0% случаев дисбиотические нарушения влагалища сочетаются с дисбактериозом кишечника. Эффективность лечения в большинстве случаев зависит не только от устранения нарушений со стороны влагалища, но и от коррекции со стороны кишечника. Также не мало важно, при назначении терапии учитывать видовую структуру условно-патогенных микроорганизмов. Многие годы в нашей стране, а позже и за рубежом активно применяется двухэтапная схема лечения вагинальных инфекций с использованием антибактериальных препаратов и интравагинальной пробиотикотерапии в сочетании с их пероральным приёмом. В тоже время терапия инфекций влагалища при неразвивающейся беременности в настоящее время недостаточно изучена и внедрена в клиническую практику, нет единого общепринятого подхода в каждом конкретном случае.

Учитывая все вышеперечисленное, целью исследования послужило улучшение результатов этиотропного и патогенетического лечения инфекционной патологии ЖКТ и влагалища, репродуктивных исходов при неразвивающейся беременности.

Научная новизна исследования

Выполнен расширенный и углубленный анализ состояния влагалищной и кишечной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью. Частота сочетанных дисбиозов при неразвивающейся беременности обнаружена в 46,0 %, тогда как при нормальном течении беременности только в 22,5 % наблюдений. Определена корреляционная связь между определенными условно-патогенными микроорганизмами влагалища и толстой кишки. Предложен и апробирован оригинальный способ диагностики микробиоты влагалища и толстой кишки с использование молекулярно-генетических методик (Патент № 2742110 С1 РФ от 02.02.2021 «Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью» / / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова). Обоснована необходимость одновременной коррекции нарушенной влагалищной и кишечной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью с комбинированным применением антибактериальных лекарственных средств с про-, пре- и метабиотических препаратов. Выявлено снижение числа рецидивов дисбиоза с 90,0 % до 32,0 % в течение 1 года наблюдения. Подтверждена значимость нормализации микробиот влагалища и толстой кишки на фоне сочетанных дисбиотических нарушений для неосложненного течения последующей беременности у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Диссертационная работа Винниковой С.В. имеет высокую научную значимость: доказана роль влагалищной и кишечной микробиоты в возникновении неразвивающейся беременности и подтверждена взаимосвязь между

условно-патогенными микроорганизмами в исследуемых биотопах. Практическая значимость работы заключается в том, что предложенный автором способ комплексного обследования женщин на ранних сроках беременности для определения количественного и качественного состава условно-патогенной вагинальной и кишечной микробиоты с использованием методов полимеразной цепной реакциями «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» (Патент № 2742110 С1 РФ от 02.02.2021) и комбинированное применение про-, пре- и метабиотиков направлены на предупреждения развития осложненного течения беременности и сокращения спонтанных репродуктивных потерь, что будет способствовать улучшению демографической ситуации в целом.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Научные положения и выводы диссертации, основаны на результатах большого массива данных (140 женщин), а благодаря использованию автором современных высокотехнологичных методов исследования не остается сомнений в объективности полученных результатов. Выводы аргументированы и статистически подтверждены, в них получены ответы на поставленные цель, задачи и положения, выносимые на защиту.

Все результаты диссертации, изложенные в выводах и положениях, выносимых на защиту, достаточно полно представлены в научных публикациях автора. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 4 статьи – в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Также зарегистрирован один патент на изобретение. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научных форумах международного, всероссийского и регионального значения, что указывает на обоснованность и достоверность заключительных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Характеристика структуры и содержания диссертационного исследования

Диссертация и автореферат Винниковой С.В. оформлены в классическом стиле, которые соответствуют требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации. Диссертационная работа изложена на 171 страницах машинописного текста, построена по традиционной структуре: 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. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 17 рисунками. Список литературы содержит 117 иностранных и 134 отечественных источников.

Во **введении** автор представил актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулировал цель и задачи, отразил научную новизну, а также теоретическую и практическую значимость диссертации. Изложил положения, выносимые на защиту, состоящие из 3-х пунктов. Детально описана методология, основные методы, применяемые в исследовании и критерии включения и исключения для пациенток исследуемых групп. Также представлены данные по степени достоверности и апробации результатов работы, сведения о личном участии автора в получении результатов, публикациям по теме работы, структуре и объеме диссертации.

Глава I – «Обзор литературы» состоит из трех разделов. В первом представлены данные о распространенности неразвивающейся беременности. Во втором и третьем содержатся данные о микробиоте влагалища и толстой кишки, составе микробиоты при дисбиотических нарушениях и о способах их коррекции.

В главах 2- 4 изложены результаты собственных исследований диссертанта. **Глава II** – «Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп» написана очень подробно и включает сравнительную характеристику возрастных показателей пациенток, их индекса массы тела, распределение

женщин по социальному положению, анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза. Также в данной главе включены результаты субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов, клинических и лабораторных показателей в сравниваемых группах. Состав микробиоты влагалища и толстой кишки определяли с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР-РВ) – тест-системы «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16».

Глава III – «Результаты корреляционного анализа в исследуемых группах» содержит данные по оценке тесноты и силы связи по отдельным родам бактерий (Lactobacillus spp., Staphylococcus spp. и Candida spp.) и семействам (Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria и Bacteroidetes) в вагинальном и кишечном биотопах с помощью корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r), где различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,05$.

Глава IV – «Результаты клинических и лабораторных показателей после проведенного лечения» содержит анализ динамики клинических и лабораторных показателей после проведенного лечения. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей проводилась сразу и через 1 месяц после лечения. Также проводилось динамическое наблюдение в течение 1 года за состоянием микробиома влагалища и толстой кишки. Затем выполнялось динамическое наблюдение в течение последующих 12 месяцев до наступления следующей беременности и ее течения до 22 недель гестации.

Глава V – «Обсуждение полученных результатов» содержит анализ основных результатов и их сравнение с данными других авторов. В данной главе обобщаются и связываются все полученные в ходе работы результаты.

Выводы - полностью отражают суть диссертации, достаточно полно суммируют результаты исследования и состоят из 6 пунктов, в которых представлены основные результаты. Завершают работу практические рекомендации, которые четко согласуются с предыдущими разделами.

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.

Содержание автореферата и опубликованных работ соответствуют основному содержанию диссертации.

Личный вклад автора и наиболее значимые результаты

Автор диссертационного исследования самостоятельно выполнил набор научного материала, лично разработал дизайн исследования, провел клиническое обследование пациенток, анализ результатов клинико – лабораторных данных, а также подготовил к публикации основные результаты исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные данные могут быть использованы как в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, гастроэнтерологов, так и в научной – подготовке студентов, ординаторов, курсах повышения квалификации.

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

Прошу автора ответить на два вопроса:

1. На какой протокол ссылается автор при назначении комбинированного препарата «Нифурател 500 мг + Нистатин 200 тыс. МЕ»;
2. 5-й вывод не очень понятен. Сказано: «Сочетанная антимикробная и про-, пре и метабиотическая коррекция микробиома кишки и влагалища достоверно снижает число рецидивов дисбиоза в течение 1 года наблюдения с 90,0 % до 32,0 % ($p < 0,05$), в сравнении с изолированной антибактериальной терапией. В течение 9 месяцев после проведенного лечения рецидивы нарушения вагинального и кишечного микробиома диагностировались у 4,0 % и 24,0 % ($p < 0,05$) соответственно». Во-первых, откуда такая высокая (90%) частота рецидивов? Правильно понимать, после комбинированного лечения частота снижается до 32%? Во-вторых, приходится догадываться, что такое 4 и 24%, это группы 2а и 2б? Тогда предыдущие цифры – 90 и 32% должны относиться не к комбинированному лечению.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению к диссертационной работе нет. Встречающиеся в тексте опечатки и некоторые неточности не снижают значимости полученных результатов.

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 – профилактика невынашивания беременности и её свое-

временная и адекватная коррекция на фоне инфекционного процесса, вызванного эндогенными патогенами в урогенитальном и кишечном биотопах.

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. №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:
заслуженный деятель науки РФ,
заслуженный врач РФ
академик РАЕН, президент РАГИН,
доктор медицинских наук, профессор,
Советник медицинского директора
АО «Группа компаний «МЕДСИ» Кира Евгений Федорович

123242, г. Москва, ул. Красная Пресня, д.16
Тел: 8 (916) 576-54-32, e-mail: kira.ef@medsigroup.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.Ф. Кира заверяю:
Главный специалист управления трудовых отношений

Анастасия Юрьевна Дворецкова

«24» октября 2024 г.