

ОТЗЫВ
официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Мальцевой Ларисы Ивановны
на диссертацию Кобаидзе Екатерины Глахоевны на тему
«Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим
эндометритом на основании комплексного изучения
клинико-анамнестических, микробиологических, иммунологических
и генетических факторов», представленную на соискание
ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.01 акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации

Несмотря на то, что хронический эндометрит как отдельная нозологическая форма был впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 г., до настоящего времени специалистами приводятся различные определения этой патологии. Хронический эндометрит (ХЭ) в современных условиях трактуется как субклиническое воспалительное заболевание, сопровождающееся нарушением репродуктивной функции. Бесплодие, невынашивание беременности, эктопическая беременность, неудачи при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий и другие нарушения репродукции типичны для данной патологии. Среди женщин с верифицированным ХЭ бесплодие диагностируется в 60% случаев, а неудачные попытки ЭКО – в 40–50% случаев. Чаще всего ХЭ является первичным, развиваясь непосредственно в эндометрии за счет внедрения микроорганизмов, передающихся половым путем, или размножения условно-патогенной микрофлоры после внутриматочных лечебных и диагностических манипуляций. Однако не исключён вторичный характер заболевания, когда оно развивается при попадании инфекции из экстрагенитальных очагов гематогенным, лимфогенным или нисходящим путями. Общеизвестно, что в этиологии ХЭ превалирует инфицирование условно-патогенными бактериями и бактериально-вирусными ассоциациями. Произойдет ли пенетрация микробных агентов в слизистую матки и разовьется ли при этом воспалительный процесс, зависит от многих факторов: состояния иммунной системы пациентки, которое, в свою очередь, во многом определяется генетической предрасположенностью, факторами риска и т.д. В этой связи проведение исследований на основе комплексного изучения клинических особенностей, изучение микробиоты урогени-

тального тракта больных в сравнении со здоровыми женщинами, иммунологических и генетических факторов является чрезвычайно актуальным на сегодняшний день. Результаты таких исследований определяют развитие научно обоснованных направлений для расширения представлений о патогенетических механизмах болезни, что, соответственно, в дальнейшем обуславливает рациональность терапевтических подходов.

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

Автором проведено комплексное многофакторное динамическое клинико-лабораторное и инструментальное исследование больных с хроническим эндометритом репродуктивного возраста; выполнен глубокий анализ клинических и анамнестических факторов, особенностей микробной популяции кишечника и нижних мочевых путей, полости матки и цервикального канала. Определены особенности иммунного статуса путем оценки субпопуляции лимфоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов, изучена межгенная ассоциация аллельных пар по полиморфным локусам генов регуляции эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, пролиферации и апоптоза, иммунорегуляции и онкопролиферативных состояний, рецепторов активации пролиферации пероксисом, ремоделирования тканей, рецептора половых стероидов и детоксикации у больных в сравнении с практически здоровыми женщинами. Изучено качество жизни больных женщин с хроническим эндометритом.

Для выполнения исследования автором применена совокупность современных методов, которые обеспечили высокую информативность и достоверность полученных результатов. Количество клинических наблюдений достаточно для получения статистически значимых результатов. Исследования выполнены в соответствии с принципами доказательной медицины, что обеспечило возможность широко раскрыть поставленную цель и задачи исследования.

Особый научный интерес представляют данные, демонстрирующие наличие ассоциации минорных аллелей генов, регулирующих эндотелиальную дисфункцию, ангиогенез, пролиферацию, иммунорегуляцию, онкопролиферативные состояния, с изменением микробиоты кишечника, мочевых путей, полости матки и цервикального канала у больных с хроническим эндометритом. На основании проведенного многофакторного исследования с широким применением методов статистического анализа, автором выявлены существенные патогенетические взаимосвязи хронического эндометрита и хронической патологии органов пищеварения – жёлчного пузыря, желудка, кишечника, органов мочевой системы – и минорных аллелей генов, регулирующих онкопролиферативные состояния, функцию эндотелия, процессы ангиогенеза и пролиферации, функциональное состояние макрофагов и нейтрофилов, что приобретает важное

стратегическое значение в вопросах терапии пациенток с данной патологией.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, изложены последовательно. Наименование темы диссертации, поставленные цель и задачи в полной мере соответствуют полученным лично соискателем новым научным результатам.

Научная новизна исследования. Ценность для науки и практики проведенной соискателем работы

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Кобаидзе Е.Г., позволяют решить научную проблему, связанную с совершенствованием программ профилактических мероприятий по снижению частоты осложнений хронического эндометрита, что, соответственно, окажет благоприятное влияние на социальное благополучие женщин с данной патологией, независимо их репродуктивных планов.

Научная ценность данного исследования заключается в том, что полученные автором результаты позволяют расширить представление о патогенетических механизмах этой сложной патологии. Выполнено комплексное многофакторное исследование, с помощью кластеризации качественных и количественных признаков. В патогенетических механизмах хронического эндометрита определена важная роль отягощённого гинекологического и соматического анамнеза, связь изменений иммунной системы с микрофлорой половых органов. Продемонстрировано наличие важной взаимосвязи патологии органов пищеварения со снижением клеточно-эффекторного иммунитета ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD3^+CD95^+$) и ростом факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов в органах мочеполового тракта. Автором выявлен ряд молекулярно-генетических маркеров, образующих генную сеть посредством межгенных ассоциаций ($eNOS$ ($G>T$), $VEGF$ ($G>C$), $BRCA1$ ($C>T$), $ApoE$ ($T>C$), $PPARA$ ($G>C$) $MTHFR$ ($C>T$)).

В работе установлена высокая частота минорных аллелей генов $eNOS$ Glu298Asp (rs1799983), $BRCA1$ 3361C>T (rs 3950989), $MTHFR$ C677T, A1298C (rs 1801133), $ApoE$ ($T>C$), $PPARA$ G2528C и продемонстрировано формирование межгенных ассоциаций, оказывающих негативное влияние на функцию эндотелия, процессы пролиферации и апоптоза, функциональную активность нейтрофилов и макрофагов. Впервые автором выявлена ассоциация снижения лимфоцитов $CD3^+$ и наличия минорной аллели гена $MTHFR$ ($C>T$), снижения $CD3^+CD4^+$ и наличия минорной аллели гена $PPARA$ ($G>C$), снижения $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов и наличия минорной аллели гена $eNOS$ ($G>T$) и $ApoE$ ($T>C$), описано их негативное влияние на работу иммунной системы, процессы неоангиогенеза, пролиферации и апоптоза.

Автором установлено, что ведущими клиническими проявлениями хронического эндометрита у больных репродуктивного возраста являются аномальные маточные кровотечения (75,4 %), нарушение фертильности (56,6 %), формирование тазовой боли (26,9 %), изменение качества жизни (31 %). Болезнь характеризуется высокой гинекологической и соматической коморбидностью: хроническим сальпингитом (37,7 %), хроническим цервицитом (43,4 %), хроническим холециститом (64,2 %), синдромом желудочной диспепсии (56,6 %), синдромом кишечной диспепсии (67,9 %), инфекцией мочевых путей (52,1 %). Выявлена высокая частота патологии молочной железы (38%) у больных с хроническим эндометритом и его взаимосвязь с патологией органов пищеварения, с наличием межгенных ассоциаций минорных локусов генов, регулирующих ангиогенез, онкопролиферативные процессы, что приобретает крайне важное значение в терапии данной категории больных.

Ценным представляется анализ гистероскопической картины у больных с ХЭ. Автор отмечает высокую частоту инвазивных манипуляций у пациенток в анамнезе, акцентирует внимание на разнонаправленном характере изменений при выполнении жидкостной гистероскопии, включающих очаговую или диффузную гиперемию, отек стромы, микрополипы эндометрия, синехии и т.д. Это в конечном итоге позволяет предположить, что в плане оценки воспаления эндометрия данный метод уступает культуральным и морфологическим методам и даже является определенным фактором риска обострения хронического процесса у больных с неverified инфицированным инфектом в полости матки.

Предложенные автором математические модели прогнозирования рецидивного течения и низкой эффективности терапии хронического эндометрита у больных с отягощённым экстрагенитальным анамнезом легли в основу разработки персонифицированной терапии. Полученные результаты персонифицированной терапии свидетельствуют о том, что она позволяет сократить число рецидивов болезни до 4,7 % против 32,8 % при использовании общепринятой терапии, способствует исчезновению патологических вагинальных выделений у больных более чем в 10 раз, улучшает менструальную функцию в 89 % случаев по сравнению с 48 % после общепринятой терапии, позволяет нормализовать микробиоту урогенитального тракта, в 6 раз уменьшить проявления нарушений работы органов пищеварения. Достигнуто улучшение иммунного статуса у больных, при этом наблюдалось самостоятельное восстановление фертильности в 22,6 % случаев и улучшение качества жизни пациенток с ХЭ на 31 %, что позволяет говорить о высокой эффективности предложенной автором программы диагностики и лечения.

Таким образом, полученные автором результаты позволяют сделать вывод о мультифакторном характере хронического эндометрита и опре-

деляют главную стратегию терапии, которая выстроена на аспектах общего оздоровления больной, санации очагов воспаления, нормализации микробиоценоза урогенитального тракта, улучшения функции органов пищеварения и нормализации иммунного статуса.

Выводы и практические рекомендации информативны, обоснованы и имеют важное значение для практического здравоохранения. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику медицинских учреждений города Перми и Пермского края, материалы диссертации используются в работе со студентами и ординаторами Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

Работа имеет практическую значимость для реализации задач современного здравоохранения в аспектах лечения хронической патологии эндометрия, ее результаты могут быть рекомендованы к использованию в работе акушеров-гинекологов, репродуктологов, терапевтов.

Проведенное исследование позволяет наметить перспективы дальнейшего изучения связи генетических и микробиологических факторов и их влияния на возникновение патологии репродуктивных органов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа составлена по традиционному плану, изложена на 310 страницах машинописного текста, название темы диссертации соответствует поставленной цели и задачам исследования.

Во введении автором аргументируется актуальность настоящего исследования, подчёркивается научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулирована цель и задачи, позволившие раскрыть основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы в шести подглавах освещены отечественные и зарубежные исследования по изучаемой теме, большинство из которых опубликованы в течение последних 5 лет.

Во второй главе традиционно описаны выбранные материалы и методы исследования, статистические методы, используемые в работе.

В пяти главах в соответствии с поставленными задачами представлены результаты собственных исследований, в отдельной главе анализированы ассоциативные связи изучаемых автором факторов, впоследствии представлен глубокий математический анализ, предложены математические модели изучаемой патологии. Автор с высокой достоверностью обосновывает состоятельность полученных результатов в прогнозировании рецидивного течения и эффективности терапии хронического эндометрита.

В заключение Кобаидзе Е.Г. резюмирует основные результаты исследования в контексте сравнения с данными отечественной и зарубежной литературы. Выводы и практические рекомендации соответствуют по-

ставленным задачам и отражают полученные результаты. Библиография включает 508 источников, из них 349 зарубежных и 159 отечественных. Диссертация в достаточном объеме иллюстрирована таблицами и рисунками.

Таким образом, структура диссертации, ее содержание характеризуется внутренним единством. Содержание автореферата в полной мере отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации. Текст автореферата и диссертации оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки).

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати, в том числе в изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных ВАК

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 16 в научных изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научной работы, цитируемых РИНЦ, автор имеет 2 патента на изобретение, внедрены методические рекомендации для практического здравоохранения в количестве 2 шт.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Достоинствами диссертационной работы Кобаидзе Е.Г. является четкая постановка цели, интегративный подход, тщательный анализ и оценка полученных результатов.

К диссертанту имею вопросы:

1. По результатам вашего исследования вы советуете отказаться от зондов Пайпель для исследования микрофлоры эндометрия, однако в ряде исследований пишут об информативности посевов биоптата эндометрия. Как вы это объясните?

2. Что позволило Вам сделать вывод о риске гистероскопии при хроническом эндометрите и меньшей информативности этой диагностической процедуры, чем, например, культурального исследования?

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Кобаидзе Екатерины Глахоевны «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-анамнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленная на соискание ученой степени доктора ме-

дицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы по совершенствованию программ профилактических мероприятий по снижению частоты осложнений хронического эндометрита, улучшению социального благополучия женщин, имеющей важное социально-экономическое значение, что соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 28.08.2017 № 1024), а её автор – Кобаидзе Екатерина Глахоевна – заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России, доктор медицинских наук

(14.01.01 – Акушерство и гинекология), профессор

Мальцева Лариса Ивановна

« 5 » IX 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Л.И. Мальцевой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

КГМА – филиала ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, д.м.н.

доцент

Ацель Евгения Александровна

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

420012, Российская Федерация, ПОФ, г. Казань ул. Муштары, д. 11.

Фактический адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36

Тел.: +7 (843) 267-61-52; +7 (843) 267 61 51. Сайт: <https://kgma.info>. e-mail:

ksma.rf@tatar.ru

Сведения об оппоненте

по диссертации Кобаидзе Екатерины Глахоевны на тему «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-анамнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

1	Фамилия, Имя, Отчество	Мальцева Лариса Ивановна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.01 – Акушерство и гинекология
5	Ученое звание	профессор
6	Полное наименование (в соответствии с ставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющиеся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность)	Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) кафедра акушерства и гинекологии профессор
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	Юридический адрес: 420012 г. Казань ул. Муштары, д. 11. фактический адрес: 420012 г. Казань ул. Бутлерова 36 тел.: +7 (843)267-61-52 ; +7(843)2676151 Сайт: https://kgma.info e-mail: ksmar.f@tatar.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласна ГОСТ	1. Аномальное гиперметилирование генов НОХА10 И НОХА11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Г.Т. Сухих, А.И. Осипьянц, Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина, А.А. Полозников, Е.Л. Муйжнек, В.И. Киселев // Акушерство и гинекология. 2015. № 12. С. 69–74. 2. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина, Р.И. Шарипова, М.И. Багаева, Е.В. Петрянина, С.В. Стовбун // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 5. С. 102–105.

	3. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально - вирусным эндометритом / Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Цыплаков Д.Э., Железова М.Е. Практическая медицина. 2017. № 7 (108). С. 87–91. 4. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Железова М.Е. Хронический эндометрит – смена привычных представлений // Практическая медицина. 2018. № 6. С. 99–105. 5. Morphological characterization of endometrium in woman with viral-bacterial endometritis / R.I. Sharipova, L.I. Maltseva, D.E. Tsyplakov, M.E. Zhelezova // The Turkish Online Journal of Design Art and Communication. 2017. Vol. 7. № S-DCMSPCL. P. 1804–1810.
--	---

В соответствии с п.28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 №7, п.22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 и п.5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 №662 «об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор кафедры
акушерства и гинекологии

КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Мальцева Лариса Ивановна

Ученый секретарь Ученого совета

д.м.н., доцент

КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Ацель Евгения Александровна

Адрес: Юридический адрес: 420012 г. Казань ул. Муштары, д. 11

фактический адрес: 420012 г. Казань ул. Бутлерова 36

тел.: +7(843)267-61-52 ; +7(843)2676151

Сайт: <https://kgma.info>

e-mail: ksma.rf@tatar.ru



Согласие

об участии в работе Диссертационного совета Д 208.008.10
в качестве официального оппонента

Я, Мальцева Лариса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласна быть официальным оппонентом при защите докторской диссертации Кобаидзе Екатерины Глахоевны на тему: «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-анамнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор
кафедры акушерства и гинекологии
КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Мальцева Лариса Ивановна

Ученый секретарь Ученого совета

д.м.н., доцент
КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Ацель Евгения Александровна

Адрес: Юридический адрес: 420012 г. Казань ул. Муштары, д. 11
фактический адрес: 420012 г. Казань ул. Бутлерова 36
тел.: +7 (843)267-61-52 ; +7(843)2676151
Сайт: <https://kgma.info>
e-mail: ksma.rf@tatar.ru