

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Тапильской Натальи Игоревны на диссертационную работу Кобаидзе Екатерины Глахоевны на тему: «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-anamнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.**

### **Актуальность темы диссертации.**

Хронический эндометрит – актуальная медико-социальная проблема. При крайней скудности клинической симптоматики хронический эндометрит приводит к тяжелым последствиям: неразвивающейся беременности, невынашиванию, бесплодию, осложнениям течения беременности и послеродового периода. Обращает внимание не только научная значимость работы для медицины и здравоохранения, но и её актуальность в социальном аспекте, так как рассматриваемая тема затрагивает проблемы демографии и соответствует концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, утверждённой Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. N 1351. В связи с этим диссертантка ставит перед собой цель разработать комплексную программу диагностики и лечения хронического эндометрита на основе многофакторного анализа клинико-anamнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов. Подобная цель и вытекающие из нее задачи исследования определяют актуальность исследования.

### **Научная новизна исследования.**

Глубоко убеждена, что иммунологические и генетические исследования, касающиеся любого раздела медицины, относятся к фундаментальной науке. Впервые выявлено, что снижение популяции лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> и увеличения ИЛ-17 ассоциировано с ростом нелактобациллярной микробиоты в полости матки и дисбиозом кишечника. Впервые выявлены ассоциации снижения лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и минорной аллели гена MTHFR (C>T), снижения CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> и минорной аллели гена PPARA (G>C), снижения CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов и минорной аллели гена eNOS (G>T) и ApoE (T>C). Автором изучены основные факторы, предрасполагающие к рецидивному течению, оказывающие негативное влияние на эффективность терапии ХЭ. На основе многофакторного комплексного анализа разработана математическая модель, которая объединила как качественные, так и количественные признаки данной патологии, сочетанное влияние которых с высокой достоверностью ассоциируются с хроническим, рецидивирующим течением эндометрита и снижением качества жизни больной.

Доказана важная роль фекально-вагинально-уретрального пути в патогенезе хронического эндометрита, дисбаланса иммунной системы и межгенных взаимосвязей минорных аллелей генов, регулирующих эндотелиальную дисфункцию, ангиогенез, пролиферацию, иммунорегуляцию, онкопролиферативные состояния, обладающих усугубляющими друг друга свойствами. Ценным представляется сравнительный анализ микробиоты полости матки практически здоровых пациенток и больных с хроническим эндометритом. Полученные автором результаты раскрывают новые патогенетические механизмы формирования хронического эндометрита. Эти новые научные знания особенно важны с точки зрения их применения в клинической практике, что и определяет несомненную практическую значимость работы.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования.**

Представленный в работе проспективный клинико-анамнестический анализ, большой объем иммунологического, генетического и морфологического исследований, их статистическая обработка, четкое представление обобщенного материала в виде таблиц и рисунков, подробность их описания, а также доскональный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

### **Структура и оформление работы.**

Диссертация выполнена в классическом стиле и состоит из введения и семи основных глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Научная работа изложена на 310 страницах текста, иллюстрирована 63 рисунками, 53 таблицами, название темы диссертации соответствует поставленной цели и задачам исследования.

Во **введении** обосновывается актуальность выбранной темы, новизна и научно-практическая значимость исследования, сформулированы цель и задачи исследования, сведения о реализации и апробации материалов диссертации, данные о структуре диссертации и основных публикациях автора.

Первая глава посвящена литературному обзору, при этом большинство литературных источников опубликовано в течение последних 5 лет. Глубокий анализ литературных данных позволил автору расширить научный поиск, что и продемонстрировано в данном исследовании. Вторая глава посвящена материалам и методом исследования, в ней подробно описаны критерии включения пациенток в группы исследования, проведен обзор методов, применяемых в работе. Импонирует проработанный дизайн исследования: критерии включения и

исключения пациенток позволили сформировать группы так, как это принято в международных стандартах, предъявляемых к проведению клинических исследований, что также не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов.

В третьей главе проведено комплексное изучение клиничко-анамнестических данных больных с хроническим эндометритом. Комплексное многофакторное изучение случаев хронического эндометрита у больных репродуктивного возраста позволило диссертантке выявить статистически значимые ассоциации высокой частоты данной патологии с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и органов пищеварения, а также частое сочетание болезни молочной железы с хроническим эндометритом. Важным для клинической практики оказалось наличие статистически значимых ассоциаций микробиологических, ультразвуковых, гистероскопических и морфологических признаков болезни с клиничко-анамнестическими данными.

В четвертой главе автор попыталась расширить представления об особенностях этиологического агента у пациенток с хроническим эндометритом, которые дали возможность диссертантке говорить о важной роли фекально-вагинально-уретрального пути в этиопатогенезе хронического эндометрита, при этом в исследовании определение маркеров микробного состава ЖКТ не выполнялось. На мой взгляд, данное заключение является крайне спорным, и в настоящий момент находится на этапе накопления научных знаний. На сегодняшний день микробиологическое научное сообщество не берет на себя смелость делать подобные выводы, но для этого и нужны научные исследования. В этом и состоит ценность диссертационной работы, когда автор берет на себя смелость защищать новые положения.

Крайне интересными, на мой взгляд, являются исследования изложенные в пятой главе. Именно на основании исследования полиморфизма генов строится персонифицированный подход к лечению пациентов, страдающих любыми хроническими заболеваниями. Фактически это концепция заложена в научную платформу стратегии развития медицинской науки в нашей стране до 2025 года. Особенно важно, что автору удалось продемонстрировать прямую корреляционную связь минорных аллелей генов, регулирующих пролиферацию, ангиогенез, функциональную активность нейтрофилов и макрофагов, с клинико-анамнестическими данными больных с хроническим эндометритом. Данное положение представляет научно-практическую ценность диссертационной работы. Шестая и седьмая главы обосновывают концепцию частично персонифицированного подхода к лечению пациенток с хроническим эндометритом, доказывают ее клиническую эффективность.

Заключение представляет собой обсуждение результатов – данный раздел является крайне важным, подводящим итог исследования. В этой главе проведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными литературных источников, что позволило диссертанту сформулировать научные выводы, которые обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации.

#### **Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.**

В работе автором использованы клинико-анамнестические, клинико-диагностические, бактериоскопические, бактериологические, ультразвуковые, гистероскопические, молекулярно-генетические, молекулярно-биологические, патоморфологические, статистические методы исследования. При этом клинический метод проведения диагностики и лечения по разработанному алгоритму, в том числе медикаментозное лечение, последующая оценка эффективности лечения – в результате количество значимых анализируемых признаков на одного

пациента составило 248. Методы статистической интерпретации и последовательного анализа полученных данных выполнены на высоком уровне с использованием адекватных методов вариационной статистики, что не позволяет усомниться в квалифицированном подходе к разработке математической модели, позволяющей определить степень активности хронического воспалительного процесса. Наиболее значимым результатом следует считать доказательства того, что проведенные исследования выявили общие закономерности выявления высокой частоты хронической гинекологической и соматической патологии, иммунологических и генетических изменений у больных с хроническим эндометритом, что диктует необходимость проводить комплексное персонифицированное лечение данному контингенту пациенток.

Являясь клиницистом, диссертантка не только лично овладела иммунологическими и генетическими методами исследования, но и разобралась в вычислительных подходах интерпретации клинко-иммунологического показателей, создав математическую модель, возможно применимую в клинической практике врача. Обоснованность практических рекомендаций не вызывает сомнений.

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.

Диссертационная работа имеет практическую значимость, и ее результаты могут быть рекомендованы к использованию врачами акушерами-гинекологами, репродуктологами, терапевтами.

Результаты исследования позволяют наметить перспективы дальнейшего изучения роли генетических и микробиологических факторов в развитии заболеваний органов малого таза у женщин.

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

Результаты диссертационного исследования отражены в 16 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, созданы методические рекомендации для практического здравоохранения.

Таким образом, структура диссертации, ее содержание и последовательность изложения материала характеризуются 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).

**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.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Вместе с тем имеется ряд вопросов:

1. На Ваш взгляд количественные и качественные изменения полостной микробиоты кишечника или нарушения микробно-тканевого

комплекса кишечника инициируют механизмы вовлеченные в патогенез формирования хронического эндометрита?

2. В первом выносимом на защиту положении фигурирует дефиниция качества жизни. Почему из всех разнообразных методик исследования качества жизни выбран именно опросник SF-36?

3. Чем обусловлен крайне разнообразный набор исследуемых генов: имеющимися возможностями или обдуманым дизайном?

4. Каково Ваше мнение относительно целесообразности исследования полиморфизмов в гене BRCA2 у населения РФ?

5. Согласно дефиниции персонифицированной медицины могут ли бактериологические, ультраструктурные и молекулярно-биологические маркеры относится к данному понятию?

6. Включение термина «ультраструктурный» традиционно подразумевает под собой выполнение электронной микроскопии, выполнялось ли данное исследование?

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Кобаидзе Екатерины Глахоевны «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-anamnestических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в виде решения проблемы по совершенствованию программ лечебно-профилактических мероприятий по снижению частоты осложнения хронической воспалительной патологии органов малого таза и оздоровления больных, имеющее важное социально-экономическое значение, что соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения 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).

Ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», доктор медицинских наук профессор

 Тапильская Наталья Игоревна

«16» сентября 2019 года.

Подпись доктора медицинских наук профессора Тапильской Н. И. «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта"

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3

Тел. +7 (812) 325-32-20

e-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)