

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Кузнецовой Ирины Всеволодовны на диссертационную работу  
Костоевой Зареты Абасовны на тему: «Дисбиозы влагалища в детском  
возрасте», представленную на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальностям 14.01.01 - акушерство и  
гинекология, 14.01.08 – педиатрия**

### **Актуальность темы исследования**

Одним из самых актуальных аспектов современной медицины остается влияние микробиоты на здоровье человека. Но среди всех медицинских специальностей, наибольшую значимость, несомненно, эта проблема имеет в педиатрии, поскольку поддержание нормального микробиоценоза ребенка является залогом сохранения его здоровья в будущей взрослой жизни.

Состав микробиоты влагалища в раннем возрасте имеет решающее значение для развития всех органов, включая репродуктивную систему. Нарушения микробиоценоза влагалища, подобно аналогичным изменениям в других органах, можно считать начальным этапом формирования инфекционного заболевания. Этот процесс целесообразно рассматривать в динамике – от доклинических нарушений, через легкие изолированные формы вульвовагинита, до тяжелых проявлений рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.

Здоровье девочек дошкольного возраста, живущих на территории РФ, к сожалению, оставляет желать лучшего. Диспансеризация выявляет пациенток с хроническими заболеваниями уже в трехлетнем возрасте. Среди этих заболеваний немалое место занимает гинекологическая патология. Поэтому междисциплинарный подход с участием как педиатрической, так и акушерско-гинекологической служб необходим для осуществления мероприятий по сохранению репродуктивного и общего здоровья современных девочек.

Инфекции уверенно доминируют среди различных заболеваний в детской популяции дошкольного возраста. Наибольшую распространенность закономерно демонстрируют острые респираторные инфекции, но также не являются редкостью рекуррентные инфекции мочевых путей. В педиатрической практике принято выделять диспансерную группу часто болеющих детей, для которых характерны повторные острые респираторные инфекции, возникающие более шести раз в год. Для девочек с инфекциями мочевых путей, или часто болеющих острыми респираторными инфекциями, более, чем для других популяций, характерно рецидивирующее течение вульвовагинитов. Однако, причины такой взаимосвязи остаются недостаточно изученными.

Известно, что в детском возрасте незрелая иммунная система отличается чрезвычайной чувствительностью к стрессовым факторам, ассоциированным с инфекционными заболеваниями любого происхождения. Особенности микроэкологии влагалища в дошкольном возрасте, предрасполагающие к развитию изолированной вульвовагинальной инфекции, описаны в ряде работ. Однако, состояние влагалищного микробиоценоза при сочетанных формах вульвовагинита у часто болеющих детей и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста остается недостаточно изученным.

Разумные ограничения в использовании антибиотиков в настоящее время актуализируют развитие методов адьювантной терапии в лечении ряда гинекологических заболеваний, включая рецидивирующие формы вульвовагинита у девочек дошкольного возраста. С этой целью предложены различные методики, включая иммунотерапию. Но у часто болеющих детей вопросы иммуномодуляции нуждаются в дальнейшем изучении.

Таким образом, проблема рецидивирующего течения вульвовагинита и его коморбидности остаётся не разрешенной и требует продолжения исследований. Следовательно, актуальность представленной диссертационной работы не вызывает сомнений.

## **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

В диссертационном исследовании З.А. Костоевой проведен популяционный анализ распространенности рецидивирующего вульвовагинита, инфекций мочевых путей, а также диспансерной группы часто болеющих детей. Выявлены медико-социальные факторы риска рецидивирующего течения вульвовагинита. Автором представлена комплексная оценка состояния здоровья часто болеющих детей и пациенток с инфекцией мочевых путей, страдающих рецидивирующим вульвовагинитом. Проанализированы патогенетические закономерности рецидивирующего течения вагинальных инфекций у девочек-дошкольниц, изучены коморбидные симптомы рецидивирующего течения вульвовагинита. Изучена диагностическая значимость и приемлемость молекулярно-генетического метода в детекции спектра вагинального микробиоценоза у детей. Выявлено, что рецидивы вульвовагинита у пациенток с инфекцией мочевых путей связаны с логарифмическим ростом грамотрицательной аэробной микрофлоры на фоне нарушения иммунного статуса, что приводит к персистенции инфекции и развитию рецидива воспалительного процесса; у часто болеющих детей рецидивы вульвовагиниты связаны с ростом коагулазопозитивных стафилококков.

На основании полученных данных об особенностях микробиологических, иммунологических, гормональных, адаптационных, психоэмоциональных нарушений при рецидивирующем течении вульвовагинита, применяя математическую модель прогнозирования рецидивирующего течения заболевания у часто болеющих детей и пациенток с инфекциями мочевых путей, диссертант усовершенствовала лечебные программы и обосновала использование адьювантной терапии с включением комплекса бактериофагов и препарата, содержащего интерферон и антиоксиданты. Новизна исследования подтверждена патентом РФ на изобретение «Способ лечения вульвовагинита».

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании**

Автором проведено углубленное изучение показателей физического развития, гормонального, иммунного, психоэмоционального статусов, адаптационных реакций у детей с рецидивирующим течением вульвовагинита и отягощенным инфекциями других локализаций анамнезом. Диссертантом определена клиническая эффективность усовершенствованного алгоритма лечения данного контингента детей и проведено сравнение со стандартными методами антибактериальной терапии. Разработана математическая модель прогнозирования характера течения вульвовагинита, которая позволила уточнить основные принципы диспансерного ведения часто болеющих детей и пациенток с инфекциями мочевых путей.

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, примененные методы исследования и статистического анализа адекватны поставленным цели и задачам и позволяют сделать заключение об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале. Степень достоверности полученных результатов обоснована достаточным количеством клинических, ретроспективных ( $n=2026$ ) и проспективных ( $n=1563$ ) наблюдений, наличии контрольных групп, применении в исследовании комплекса современных методов исследования, с учетом статистического анализа, соответствующего требованиям доказательной медицины. Выводы отражают результаты исследования, соответствуют поставленной цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Статистическая обработка исходных рядов признаков выполнена на персональном компьютере с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Показатели доказательной медицины свидетельствуют о достоверности результатов и делают обоснованными выводы и практические рекомендации.

## **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Теоретическая значимость исследования состоит в полученных автором данных о взаимосвязи рецидивирующего вульвовагинита у часто болеющих детей и пациенток с инфекцией мочевых путей с дисрегуляцией гормонального и иммунного статусов, а также активацией роста факультативно-аэробной микрофлоры.

Для практического здравоохранения предложены и научно обоснованы новые предикторы рецидивирующего течения вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста. Они позволили определить ряд ранних нарушений микробиоты влагалища, гормонального и иммунного статусов. Это позволило обосновать своевременное начало коррекционных лечебных программ и разработать адьюvantную терапию. Результатами исследования объективно обоснована целесообразность и эффективность углубленного, комплексного клинико – лабораторного подхода к дифференцированно выбранному алгоритму лечения в зависимости от дисбиотических нарушений влагалищного микробиоценоза, а также прогнозировать необходимость и объем лечения. Такой подход позволяет значительно снизить рецидивы вульвовагинита. Полученные в диссертационном исследовании новые сведения о принципах и подходах к профилактике, прогнозированию и лечению вульвовагинитов у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП дошкольного возраста используют в учебном процессе и практической деятельности.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 195 отечественных и 85 зарубежных источников.

Работа изложена на 322 страницах машинописного текста, иллюстрирована 64 таблицами и 70 рисунками.

Во введении обоснована актуальность проблемы, представлена цель исследования и задачи, полностью раскрывающие поставленную цель изложены основные положения, выносимые на защиту.

В главе Обзор литературы приводятся современные данные об особенностях микробиоценоза влагалища у девочек дошкольного возраста, факторах, влияющих на возникновение воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, современных методов лечения вульвовагинита. Обзор написан хорошим литературным языком, с интересом читается. К недостаткам главы можно отнести только малое число литературных источников, особенно иностранных.

В главе 2 представлены дизайн исследования, характеристика исследуемой популяции, методы исследования, использованные диссертантом. Объем исследования достаточен для решения поставленных задач, методы обследования пациенток, как и методы статистической обработки полученных данных адекватны и позволяют считать полученные результаты достоверными.

В 3 главе изложены результаты ретроспективной оценки частоты вульвовагинита в группе часто болеющих детей и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей, а также проведен анализ факторов риска рецидивирующего течения вульвовагинальной инфекции. Представляют интерес данные о динамике заболеваемости за несколько лет и сопоставление данных по частоте респираторных инфекций, инфекций мочевых путей и вульвовагинальных инфекций. В главе приведены результаты анализа медицинских и социальных факторов риска хронического течения вульвовагинита, характерных особенностей рецидивирующего течения заболевания. Результаты проспективного исследования, изложенные в третьей главе, позволили автору установить дополнительные социальные и биологические факторы риска нарушений микробиоценоза влагалища.

Глава 4 освещает системные проблемы при рецидивирующем течении вульвовагинита в дошкольном возрасте и дает подробную характеристику клинических симптомов и их особенностей, в зависимости от коморбидности. Данные, представленные в главе, показывают тенденцию к задержке физического развития у девочек с рецидивирующим течением вульвовагинита, отягощенного частыми респираторными инфекциями и инфекциями мочевых путей, что представляется важным фактом, с научной и практической точки зрения.

Автор показала, что у часто болеющих дошкольниц и пациенток с инфекциями мочевых путей, в сравнении с пациентками с изолированным вульвовагинитом и девочками контрольной группы, отмечалось достоверное снижение абсолютного содержания CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>- лимфоцитов, а при оценке интерферонового статуса определена тенденция к снижению уровня ИФН $\alpha$  и повышению – ИФН $\gamma$ .

Интересные данные получены по результатам исследования гормонального профиля крови. Автор описывает достоверное значимое снижение концентрации кортизола у часто болеющих детей и повышение – у пациенток с инфекциями мочевых путей, по сравнению с неотягощенными коморбидностью пациентками с вульвовагинитом и девочками контрольной группы. Это указывает на отличия стрессового ответа на разные формы инфекционных заболеваний и высокую вероятность дезадаптации.

Результаты психологического тестирования указывают на повышенный уровень тревоги у часто болеющих детей и пациенток с инфекциями мочевых путей, а также на различные отклонения адаптивных реакций, что свидетельствует о низком функциональном резерве и возможности дистресса.

В главе 5 автор освещает вопросы микробиоценоза у обследованных пациенток. Результаты исследования показали, что в микробиоценозе влагалища у пациенток с вульвовагинитом, отягощенным коморбидными состояниями, абсолютное содержание облигатных анаэробов было ниже, чем при изолированном вульвовагините. У часто болеющих детей и пациенток с

инфекциами мочевых путей были понижены колонии таких облигатных анаэробов как *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* При изолированном вульвовагините во влагалищном биотопе преобладали факультативно-анаэробные микроорганизмы, включая *Eubacterium spp.*, *Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, *Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister*, *Peptostreptococcus spp.* У часто болеющих детей во влагалищном биотопе выявлено достоверное преобладание факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* У пациенток с инфекциями мочевых путей чаще, чем у дошкольниц с изолированным вульвовагинитом и девочек контрольной группы, встречались геномы семейства *Enterobacteriaceae*, реже – представители облигатной анаэробной микрофлоры.

В главе 6 автор излагает концепцию восстановления вагинального микробиоценоза у часто болеющих девочек и пациенток с инфекцией мочевых путей. В основу этой концепции положена модель прогнозирования хронического рецидивирующего течения вульвовагинита у данных категорий больных. В проспективном исследовании установлена лабораторная и клиническая эффективность адьювантной терапии, значительно улучшающей исходы заболевания, по сравнению с использованием только стандартных методов лечения. Важным аспектом представленной концепции является её холистический подход, предусматривающий воздействие на гормональный, иммунный и адаптационный компоненты развития заболевания в группах лиц с коморбидными респираторными инфекциями или инфекциями мочевых путей.

Глава 7 (Обсуждение полученных результатов) содержит итоговый анализ результатов исследования в сопоставлении с литературными данными. Глава написана интересно и демонстрирует глубокие знания автора, его умение строить обосновывать теоретические концепции и интегрировать их в клиническую практику.

Выводы логично следуют из представленных данных и полностью соответствуют поставленным задачам исследования. Ценность практических рекомендаций определяется их доступностью и возможностью использования в практическом здравоохранении.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В рамках дискуссии считаю необходимым задать диссертанту вопросы.

1. Чем обоснован выбор препаратов, предложенных для включения в комплекс вспомогательного лечения вульвовагинита?
2. Поясните, как Вы видите взаимосвязь психоэмоциональных нарушений и изменений микрофлоры влагалища у девочек?
3. Существует ли, на Ваш взгляд, причинно-следственная связь между изменением глюкокортикоидной активности и нарушениями вагинального микробиоценоза?

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует ее содержанию, оформлен правильно, в соответствии с требованиями.

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Костоевой Зареты Абасовны на тему: «Дисбиозы влагалища в детском возрасте», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.08 – Педиатрия, является законченной самостоятельно выполненной работой, в которой на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы – профилактики, прогнозирования и лечения

рецидивирующего вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста, имеющей важное медико-социальное значение для здравоохранения, что соответствует требованиям п.9 «Положения о присвоении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 01.10.2018 №1168 с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), предъявляемым к докторской диссертации, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.08 – Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Руководитель направления "Гинекологическая эндокринология" Негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа»,  
доктор медицинских наук  
(14.01.01- акушерство и гинекология),  
профессор

Кузнецова Ирина Всеволодовна

« 12 » 04. 2021

Подпись д.м.н., профессора Кузнецовой Ирины Всеволодовны заверяю  
Исполнительный директор НОЧУ ДПО  
«Высшая медицинская школа»

Королева И.В.



Место работы: Негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа»,  
107023, г. Москва, ул. Малая Семеновская, д.3А, стр.2  
Тел.: +7 (495) 032-49-28; e-mail: www.vmsh.ru

В диссертационный совет  
Д 208.008.10, созданный на базе ФГБОУ ВО  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ  
(400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1)

### Сведения

об официальном оппоненте, докторе медицинских наук, профессоре Кузнецовой Ирине Всеволодовне по диссертации Костоевой Зареты Абасовны на тему «Дисбиозы влагалища в детском возрасте», представленную у защиты на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.01 - акушерство и гинекология, 14.01.08 – педиатрия в диссертационный совет Д 208.008.10, созданный на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1)

Фамилия Имя Отчество	Кузнецова Ирина Всеволодовна
Ученая степень, отрасль науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	доктор медицинских наук, 14.01.01-акушерство-гинекология, профессор
Полное название и адрес организации, являющейся местом работы официального оппонента	Негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа», 107023, г. Москва, ул. Малая Семеновская, д.3А, стр.2. Тел.: +7 (495) 032-49-28; e-mail: www.vmsh.ru
Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Руководитель направления "Гинекологическая эндокринология"
Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Адьюванная и альтернативная терапия в акушерстве и гинекологии: учебное пособие / И.В. Кузнецова, Д.И. Бурчаков, Г.Н. Алимбаева и др. // М.: ИндексМедМедиа, 2018. — 454 с. 2. Диагностика и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций / Кузнецова И.В. // Медицинский алфавит. 2019. Т. 3. № 25 (400). С. 29-36. 3. Ферментные препараты в лечении воспалительных заболеваний у женщин (клинические наблюдения) / Кузнецова

	<p>И.В. // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 14-22.</p> <p>4. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз / Кузнецова И.В., Чилова Р.А. // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 143-148.</p> <p>5. Трудности терапии аэробного вагинита и пути их преодоления / Кузнецова И.В. // Медицинский алфавит. 2017. Т. 2. № 10 (307). С. 23-29.</p> <p>6. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. // Гинекология. 2016. Т. 18. № 5. С. 26-31.</p> <p>7. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища / Кузнецова И.В. // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 14. С. 12-21.</p>
--	--

Выше представленные данные подтверждаю и согласна на обработку моих персональных данных.

Руководитель направления "Гинекологическая эндокринология" Негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа», 107023, г. Москва, ул. Малая Семеновская, д.3А, стр.2  
тел.: +7 (495) 032-49-28; e-mail: www.vmsh.ru  
доктор медицинских наук (14.01.01- акушерство и гинекология),  
профессор

Кузнецова Ирина Всеволодовна

« 11 » 01 2021

Сведения об официальном оппоненте д.м.н. профессоре Кузнецовой Ирине Всеволодовне заверяю  
Исполнительный директор НОЧУ ДПО  
Высшая медицинская школа



Королева И.В.

Председателю Диссертационного совета  
Д 208.008.10, созданного на базе ФГБОУ ВО  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ  
д.м.н., профессору М.Е. Стаценко  
от руководителя направления  
"Гинекологическая эндокринология"  
Негосударственного образовательного  
частного учреждения "Высшая медицинская школа"  
доктора медицинских наук, профессора  
Кузнецовой Ирины Всеволодовны

### СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель направления "Гинекологическая эндокринология"  
Негосударственного образовательного частного учреждения "Высшая  
медицинская школа", согласна быть официальным оппонентом при защите  
диссертации Костоевой Зареты Абасовны на тему: «Дисбиозы влагалища в  
детском возрасте», представленной на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальностям 14.01.01 - акушерство и гинекология,  
14.01.08 - педиатрия в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при  
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Минздрава РФ.

Руководитель направления "Гинекологическая  
эндокринология" Негосударственного  
образовательного частного учреждения  
дополнительного профессионального образования  
«Высшая медицинская школа»,  
107023, г. Москва, ул. Малая Семеновская, д.3А, стр.2  
Тел.: +7 (495) 032-49-28; e-mail: www.vmsh.ru  
доктор медицинских наук  
(14.01.01 - акушерство и гинекология),  
профессор

Кузнецова Ирина Всеволодовна

« 11 » 01.2021

Подпись д.м.н., профессора Кузнецовой И. В. заверяю  
Исполнительный директор НОЧУ ДПО  
«Высшая медицинская школа»

Королева И.В.

