

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Кохреидзе Надежды Анатольевны 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 исследования

Нарушение специфических функций женского организма во многом формируется в детском возрасте. Безусловную роль играют факторы наследственности, приобретенная соматическая патология, условия жизни и развития ребенка. Гинекологические заболевания, возникшие на стадии становления репродуктивной системы, предопределяют развитие серьезных отдаленных их последствий. По этой причине врачам акушерам-гинекологам и педиатрам следует не просто своевременно диагностировать заболевания, создающие риск утраты репродуктивных возможностей, но определять пре- и коморбидные состояния, которые способствуют как развитию гинекологического заболевания, так и его неблагоприятному течению. Детский возраст по понятным причинам характеризуется высокой распространенностью воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, в том числе в Республике Ингушетия. Среди специалистов детских гинекологов в настоящее время поднимается вопрос: можно ли управлять этим видом заболеваемости у девочек? Однозначного ответа нет, и это связано с многофакторностью вульвовагинита детского возраста. Было бы заблуждением думать, что можно «сохранить микробиоценоз влагалища» в детском возрасте. Скорее задача состоит в том, что следует создать благоприятные условия для формирования нормальной вагинальной микробиоты в процессе полового созревания.

Педиатрам и детским гинекологам понятна зависимость вагинального микробиоценоза от состояния общей микробной среды организма ребенка. Поэтому проблема, решение которой Костоева З.А. поставила целью своего диссертационного исследования: разработать комплексные подходы в прогнозировании, диагностике, лечении и профилактике рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста с коморбидными состояниями, характерными для детского возраста: частыми респираторными инфекциями, инфекциями мочевых путей в условиях поликлинического звена здравоохранения – является весьма актуальной.

**Содержание работы, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа построена по классическому принципу и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, семь глав собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 195 отечественных и 85 зарубежных источников. Текст изложен на 322 страницах, содержит 64 таблицы и 70 рисунков.

Во введении аргументирована актуальность проблемы, показаны цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе в обзоре литературы представлены актуальные данные о распространенности, этиопатогенезе, факторах риска развития детского вульвовагинита, методах диагностики и лечения. В этой главе автор раскрыла сложность понятия нормоценоз и дисбиоз влагалища в детском возрасте, приведя примеры противоречивых результатов отдельных исследований. Автор ищет ответ на вопрос, что изменило применение молекулярно-биологических методик, а именно ПЦР, в инфектологии детского влагалища, и помог ли этот метод оценить «нормальность» микрофлоры влагалища у девочек дошкольного возраста. В обзоре литературы приведены доказательства зависимости динамики

заболеваемости девочек вульвовагинитом от заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, рекуррентными инфекциями мочевыводящих путей. Показано, что нарушение иммунного и микробного статуса, состояние дизадаптации и психоэмоционального стресса организма таких детей обуславливают как особую предрасположенность к развитию вульвовагинита, так и неблагоприятные особенности его клинического течения. Привлечено внимание к необходимости комплексной оценки здоровья этой группы девочек. Акцентируется внимание на сложности обеспечения процесса диспансеризации часто болеющих девочек (ЧБД), девочек с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП). С позиций холистического подхода объяснена необходимость применения терапевтических методик, направленных на системную иммуномодуляцию. Приведены данные о применении бактериофагов в лечении воспалительных заболеваний вульвы и влагалища. Показано, что одной из региональных проблем здоровья девочек в Республике Ингушетия является увеличение доли ЧДБ, на фоне сохраняющейся неблагоприятной медико-социальной ситуации. Представлены данные из источников последних лет, интересно изложены и демонстрируют своевременность и необходимость выбранного направления исследования. Несколько затрудняет целостность восприятия обзора литературы избыток сведений о методах лечения синехий половых губ, травм наружных гениталий.

Во второй главе приводится подробное описание методов исследования, дизайн исследования, клиническая характеристика обследуемых пациенток. Используемые методы современные, информативны, позволяют в полном объеме решить поставленные автором задачи исследования. Формирование групп соответствует современным требованиям доказательной медицины. Количество наблюдений, включенных в исследование, достаточно для корректной статистической обработки. На I этапе проведено ретроспективное исследование, в ходе которого, проанализировано 2026 амбулаторных историй развития и

медицинских карт ребенка, из них диспансерная группа ЧБД - 806, пациентки с ИМП – 564, пациентки с вульвовагинитом – 596 и 60 девочек 1, 2 групп здоровья. 2 этап — проспективное когортное клиническое исследование, в ходе которого обследованы, пролечены 1563 девочки в возрасте 3-6 лет с вульвовагинитом. Применялись современные методы исследования, включая гормональные, молекулярно-биологические (ПЦР в режиме реального времени), бактериологические, биохимические, иммунологические. Все исследования выполнены на высоком методическом уровне. Статистическая обработка исходных рядов признаков выполнена с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Для оценки силы связи между предиктором и исходом вычисляли отношение шансов и относительный риск, которые приводили с 95% доверительным интервалом. В основу построения уравнения прогноза рецидивирующего течения вульвовагинита легла линейная регрессионная модель.

В третьей главе автором проанализирована распространенность острого и хронического вульвовагинита в группе ЧБД и ИМВП. Представлена динамика заболеваемости за несколько лет. Дана детальная медико-социальная характеристика, оценены гигиенические привычки и традиции семей этих больных, изучены особенности антенатального периода развития девочек, включенных в исследование. Данный этап работы Костоевой З.А. представляется весьма трудоемким. Проведен детальный анализ клинического течения вульвовагинита в группах детей с коморбидными заболеваниями и без них. Показано, что дети с коморбидными заболеваниями много чаще обращались как к педиатру, так и детскому гинекологу, чаще получали антибактериальную терапию, а длительность рецидива вульвовагинита была значимо больше. Определены ранговые позиции формирования профиля ЧБД и ИМВП таких факторов, как отягощенный перинатальный анамнез, длительность грудного вскармливания, многодетность, посещение дошкольных детских

учреждений. Установлено, что у пациенток с коморбидной патологией рецидиву вульвовагинита зачастую предшествовало или сопутствовало обострение хронического соматического заболевания. К сожалению, обращали на себя внимание неудачные формулировки заголовков таблиц, такие как «Гестационные осложнения у часто болеющих девочек и пациенток с ИМП...» или «Особенности срока родов у девочек с ВВ...» и т.д.

В четвертой главе автор описала особенности физического развития, соматотипа девочек групп исследования. Было выявлено, что задержка физического развития у девочек с коморбидной патологией ассоциирована с рецидивирующим течением вульвовагинита. Установлены некоторые особенности клинических проявлений воспаления вульвы и влагалища в группах больных, такие как склонность к развитию тяжелого гнойного вагинита у ЧДБ, самая высокая частота синехий половых губ у больных с ИМВП. Однако, на мой взгляд, следует осторожностью относиться к оценке такого симптома рецидивирующего вульвовагинита как «тонкий гимен», «зияние гимена». Также не ясно, как устанавливался факт уретро-вагинального рефлюкса при вульвовагините. Однако автор впервые привлекла внимание специалистов, что конституциональные особенности строения наружных гениталий могут обеспечивать склонность к развитию и особенностям течения вульвитов и вагинитов у девочек. Изучение гормонального статуса у детей групп исследования показало начальные признаки ранней активации репродуктивной оси у девочек с ИМВП. Для этой же группы был характерен высокий уровень тревожности. По этой причине не вызывает удивления, что у ЧБД и ИМВП девочек имелось достоверное снижение абсолютного содержания почти всех субпопуляций лимфоцитов по результатам иммунологического исследования, а также тенденция к снижению уровня ИФНа и повышению – ИФНу. Таким образом автор подводит к мысли о том, что становление вагинальной микрофлоры у девочек с коморбидными заболеваниями в периоде детства будет происходить в аномальных условиях.

Интересные данные представлены в пятой главе, посвященной изучению особенностей микробиоценоза влагалища при вульвовагините в группах исследования. Сравнительный анализ показал, что и результаты культурального и ПЦР методов совпадали в большинстве случаев у больных с вульвовагинитом и никаким образом не отражали «здоровье» влагалищной микрофлоры у девочек контрольной группы. У ЧБД преобладала факультативно-анаэробная микрофлора, включая *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, у пациенток с ИМВП чаще - *Enterobacteriaceae spp.* Автор установила очень важный факт того, что при самой низкой общей бактериальной массе влагалищного содержимого у здоровых девочек отмечалось повышение концентраций *Staphylococcus spp.* З.А. Костоева объяснила это «автономностью мукозального звена локальной иммунной защиты влагалищного микробиоценоза». Детализируя эту мысль, можно предположить, что влагалищная микрофлора в периоде детства находится в постоянном «движении», и следовательно определить критерии «здоровой микрофлоры» влагалища в периоде детства невозможно. Отсутствие клинических проявлений вульвита или вагинита в детском возрасте – являются свидетельством того, что локальные факторы иммунной защиты эффективно предупреждают избыточную колонизацию влагалища любой микрофлорой, предупреждая развитие воспалительного процесса. Таким образом, основу диагностики вагинита в детском возрасте всегда будет составлять клиническая картина заболевания, а не результаты изучения микробиологии влагалища, даже если речь идет о мультипраймерной PCR real-time.

Если придерживаться обсуждаемого подхода к оценке микрофлоры влагалища в детском возрасте, нельзя признать удачным название шестой главы «Восстановление вагинального микробиоценоза у часто болеющих девочек и пациенток с инфекцией мочевого тракта...» Тем более, что в этой главе автор представляет способ прогнозирования хронического рецидивирующего течения вульвовагинита, предлагает алгоритм

диспансерного наблюдения за девочками ЧБД и ИМВП. Реабилитационные мероприятия автор связывает с применением адьювантной терапии, которая заключается в использовании препарата интерферона альфа и местного применения официальной формы бактериофагов. В соответствии с моделью прогнозирования предлагается выделение трех групп риска по рецидиву вульвовагинита: низкий, средний и высокий. Не относясь строго к дизайну проверки эффективности предлагаемого реабилитационно-профилактического этапа диспансерного наблюдения за девочками с высоким риском рецидивирующего течения вульвовагинита, следует признать ценным факт того, что автор посчитала обязательным проведение этой части исследования. Результатом стало то, что теоретическая концепция патогенеза хронически рецидивирующего вульвовагинита, основанная на холистическом подходе, с учетом коморбидности, состояния гормонального, иммунного, адаптационного статусов, реализована в виде алгоритма практических действий для врача.

Глава седьмая посвящена обсуждению результатов. Не совсем ясна смысловая нагрузка представленных в этой главе большого числа дополнительных таблиц и рисунков. Однако все полученные результаты в той или иной степени сопоставлены с литературными данными, что логично подводит к сделанным выводам. Следует сделать замечание, что в отдельных случаях автором допущена весьма субъективная трактовка некоторых научных наблюдений. Заключение отражает результаты основные этапы работы, полученные результаты. Выводы соответствуют поставленным задачам исследования. Ценность практических рекомендаций определяется их доступностью и возможностью использования в практическом здравоохранении.

#### **Оценка диссертации по достоверности и новизне полученных автором результатов**

Достаточное количество клинических, ретроспективных (n=2026) и проспективных (n=1563) наблюдений, наличие групп контроля, использование комплекса современных методов исследования и статистического анализа, соответствующего требованиям доказательной медицины, обосновывают достоверность полученных автором результатов. Научное исследование выполнялось в рамках двух научных направлений «репродуктивное здоровье», «педиатрия». Костоевой З.А. были получены новые представления о патофизиологических механизмах рецидивирующего течения ВВ в детском возрасте, разработаны клинико-диагностический и лечебный алгоритм для последующего внедрения в здравоохранение и учебный процесс.

Диссертационное исследование З.А. Костоевой определяет новый взгляд на проблему дисбиоза влагалища в детском возрасте. В своей работе автор впервые проводит популяционный анализ частоты вульвовагинита в особой группе девочек, ЧДБ, ИМВП. В ходе исследования выявлены медико-социальные факторы риска рецидивирующего течения вульвовагинита, представлена комплексная оценка состояния здоровья часто болеющих детей и пациенток с инфекцией мочевых путей, страдающих вульвовагинитом, подробно описаны коморбидные признаки. Автором показана роль молекулярно-генетического метода в оценке вагинального микробиоценоза.

Выявленные микробиологические, иммунологические, гормональные, адаптационные, психоэмоциональные особенности у девочек ЧБД и ИМВП позволили разработать математическую модель прогноза рецидивирующего течения вульвовагинита. Костоева З.А. сформулировала принципы диспансерного ведения, усовершенствовала лечебные программы и патогенетически обосновала использование адьювантной терапии с включением комплекса бактериофагов и препарата, содержащего интерферон и антиоксиданты. Новизна исследования подтверждена патентом РФ на изобретение «Способ лечения вульвовагинита».

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

Научная ценность исследования, выполненного З.А. Костоевой, определяется комплексным междисциплинарным подходом к решаемой проблеме. Впервые показана взаимосвязь такого тяжелого дисбиотического состояния влагалищной микрофлоры как рецидивирующий вульвовагинит у часто болеющих детей и пациенток с инфекцией мочевых путей с особенностями гормонального и иммунного статусов.

Практическая значимость проведенных автором исследований несомненна. Внедрение в практику новых эффективных методик прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста с частыми респираторными инфекциями и инфекциями мочевых путей в условиях поликлинического звена здравоохранения оптимизируют диспансерное ведение этой группы больных, реализует принцип персонификации в медицине.

Автор самостоятельно сформулировала гипотезу о взаимосвязи дисбиотических нарушений вагинального биотопа с состоянием соматического здоровья девочки, лично определила направление исследования, сформулировав цель и задачи, провела анализ современной литературы, медицинской документации, обследование пациенток, с применением современных методов исследования, сформировала электронную базу данных первичного материала с последующей статистической обработкой, обобщила полученный материал с внедрением результатов исследования в практическое здравоохранение Республики Ингушетии. Личный вклад в опубликованных научных публикациях по теме диссертации 94%. Полученные в диссертационном исследовании новые сведения о принципах и подходах к профилактике, прогнозированию и лечению вульвовагинита у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП дошкольного возраста используют в учебном процессе и практической

деятельности. Основные положения работы представлены автором на Российских и международных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 48 научных работ, в том числе 21 - из Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных положений диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

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

### **Оценка содержания диссертации**

Таким образом, диссертационному исследованию, проведенному Костоевой З.А., следует дать положительную оценку. Объективный научный поиск показал, что субклинические дисбиотические процессы во влагалище у девочек дошкольного возраста практически невозможно диагностировать и корректировать. Это важный результат сложной и объемной работы автора. Противостоит этому разработка, научное обоснование и самостоятельная апробация способов прогнозирования неблагоприятного течения вульвовагинита при соматической отягощенности ребенка, позволяющих учесть массу клинических признаков, и предложенный план активной и целенаправленной диспансеризации в поликлинических условиях этой категории пациентов. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. В диссертационной работе встречаются технические погрешности и опечатки, стилистические неточности, в отдельных случаях - субъективная трактовка научных данных, но в целом это не влияет на общую положительную оценку. Однако в качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Почти у трети девочек с рецидивирующим вагинитом и ИМВП выявляли «изолированное телархе», увеличение размеров яичников свыше нормы для данного возрастного периода, отмечался повышенный уровень

эстрадиола. Что являлось основанием не ставить им диагноз преждевременного полового развития и не исключать из исследования?

2. Как гель с бактериофагами при нанесении на вульву ребенка оказывает влияние на влагалищную микрофлору?

3. Предлагаемый Вами лечебно-профилактический алгоритм диспансеризации девочек с ЧДБ, ИМВП и вульвовагинитом включает гормональные, иммунологические, ПЦР исследования. То есть является весьма дорогостоящим. Есть ли возможность практического его применения в реальной социально-экономической ситуации Республики Ингушетия?

Эти вопросы вызваны практическим интересом и не касаются базовых положений работы, получившей положительную оценку.

#### **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 научной квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы акушерства и гинекологии, имеющей важное медико-социальное значение для здравоохранения – совершенствование профилактики, прогнозирования и лечения рецидивирующего вульвовагинита у девочек дошкольного возраста часто болеющих, с инфекциями мочевых путей. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Костоевой Зареты Абасовны 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:**

Заведующая отделением гинекологии детей и подростков  
Детского лечебно-реабилитационного комплекса  
клиники Института перинатологии и педиатрии  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.01),  
доцент \_\_\_\_\_ *Кох* Кохреидзе Надежда Анатольевна

« 14 » *апреля* 2021

Подпись руки д.м.н., доцента Кохреидзе Н. А. заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2., тел. 8 (812) 702-37-30  
E- mail: fmrc@almazovcentre.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, доценте Кохреидзе Надежде Анатольевне по 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 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	Кохреидзе Надежда Анатольевна
Ученая степень, отрасль науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	доктор медицинских наук, 14.01.01 - акушерство-гинекология, доцент
Полное название и адрес организации, являющейся местом работы официального оппонента	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, Санкт-Петербург, ул. Аксютатова, д. 2. тел. 8 (812) 702-37-30 E-mail: <a href="mailto:fmrc@almazovcenter.ru">fmrc@almazovcenter.ru</a>
Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Заведующая отделением гинекологии для подростков в Детском лечебно-реабилитационном комплексе клиники Института

<p>Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)</p>	<p>перинатологии и педиатрии</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ятрогенные причины затяжного течения вульвовагинита у детей / Н. А. Кохреидзе, Г. Ф. Кутушева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2015. — Т. 64, № 5 — С. 26-45.</li> <li>2. Клиническая неоднозначность определений онкомаркеров в дифференциальной диагностике новообразований придатков матки воспалительной этиологии у девочек / Н. А. Кохреидзе, С.А. Леонтьева // Педиатр, 2015.- Т6, № 1 – С. 115-119.</li> <li>3. Оценка значимости больших признаков системного воспалительного ответа (ССВО) на основе лапароскопической верификации диагноза острого гнойного воспаления придатков матки (ОГВЗПМ) у девочек-подростков / Н.А. Кохреидзе, Г.Ф. Кутушева // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 50-51.</li> <li>4. Использование балльных шкал в дифференциальной диагностике осложненных форм острого аппендицита и острого воспаления придатков матки у девочек / Н.А. Кохреидзе, Г.Ф. Кутушева, Л.М. Дрова // Детская хирургия. 2016. Т. 20. № 3. С. 135-140.</li> <li>5. Частота госпитализации и показатели хирургической активности при опухолях и опухолевидных заболеваниях яичников у девочек в 2000-2015 гг. в Санкт-Петербурге / С.А. Леонтьева, Н.А. Кохреидзе, Е.А. Ульрих, Г.Ф. Кутушева// Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017. № 6. С. 71-76.</li> </ol>
--	---

6.Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике вульвовагинита у девочек в раннем детстве / Н.А. Кохреидзе, Ю.А. Гуркин, Г.Ф. Кутушева, А.В. Миронова/ Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург, 2018. Сер. Библиотека педиатрического университета.

Выше представленные данные подтверждаю и согласна на обработку моих персональных данных.  
Заведующая отделением гинекологии для подростков

Детского лечебно-реабилитационного комплекса клиники Института перинатологии и педиатрии  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.01),  
доцент \_\_\_\_\_ Кохреидзе Надежда Анатольевна

« 11 » 01 2021

Сведения об официальном оппоненте Д.М.Н., доценте Кохреидзе Н.А. заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



А.С. Нечемин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени  
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2., тел. 8 (812) 702-37-30 E-mail: fmgc@almazovcenter.ru

