

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Юрениной Светланы Владимировны на диссертацию Пономаревой Юлии Сергеевны на тему «Микробиота влагалища у пациенток возраста перименопаузы, коррекция нарушений», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Увеличение продолжительности жизни современных женщин все чаще ставит во главу угла вопросы сохранения их здоровья, качества жизни, социальной активности и работоспособности в среднем возрасте. В 2020 году во всем мире число женщин, достигших менопаузы, составляло примерно 1 млрд., предположительно к 2050 году популяция таких женщин превысит 1,6 млрд. человек. (United Nations Population Division; 2020 [cited 2020 Nov 27 <https://population.un.org/wpp/DataQuery>]). Важно, что эти женщины представляют значительную часть глобальных трудовых ресурсов. Так в 2020 году 657 млн. женщин в мире находились в возрасте 45–59 лет и примерно половина из них продолжали работать после наступления менопаузы (Rees M. et al, 2021). Поэтому сохранение здоровья и конкурентоспособности на рынке труда женщины среднего возраста приобретает все большее не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от региона проживания женщин, в РФ он колеблется от 49 до 51 года (Клинические рекомендации РОАГ. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. 2021). У 15% женщин в перименопаузе и у 80% женщин в постменопаузе отмечаются те или иные симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (Mili N et al., 2021), которые без лечения обычно прогрессируют и со временем не разрешаются спонтанно, в отличие от вазомоторных симптомов. Качество жизни большинства женщин с симптомами генитоуринарного менопаузального синдрома нельзя считать удовлетворительным. (Хамошина М.Б. и соавт., 2016; Baber R.J. et al., 2016). Физиологические изменения в перименопаузе связаны со

снижением функции яичников, что проявляется не только вазомоторной симптоматикой, но и рядом вагинальных симптомов, которые требуют длительного поддерживающего лечения. Микробиота влагалища, меняясь в зависимости от возраста и функционального состояния яичников, защищает от целого ряда заболеваний, составляя около 90% от всей общей популяции микробного сообщества [S. Halidar et al., 2016]. В последние годы уделяется большое внимание изучению роли микробиоты влагалища в патогенезе генитоуринарного менопаузального синдрома и ее взаимосвязи с вагинальными симптомами [R.S. Aurimma et al., 2021; C.J. Gibson, et al., 2020]. Для постменопаузы характерно резкое снижение общей бактериальной массы за счет доли лактобацилл и увеличение разнообразия бактериальной микрофлоры [R.M. Brotman, et al., 2014, 2018; R.S. Aurimma et al., 2021]. Большинство опубликованных исследований посвящено изучению состояния микробиоты репродуктивного тракта женщин и терапии генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин в постменопаузальном периоде [Л.А. Ашрафян и соавт., 2021; И.А. Аполихина и соавт., 2020; В.Е. Балан, 2019; Е.Г. Еприкян и соавт., 2019)_ R. Sánchez-Borrego, et al., 2014], а данные по ведению пациенток в перименопаузе ограничены.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Пономаревой Ю.С. обусловлена объемом клинического материала, сопоставимостью групп исследуемых, продуманным дизайном исследования, а также современными методами диагностики и лечения.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые в настоящем исследовании путем сравнения в динамике клинико-лабораторных показателей с учетом стадий репродуктивного старения по STAW +10 (ранний и поздний переход, ранняя менопауза +1a); выявлен тотальный дефицит витамина D₃, выраженный недостаток витаминов B₉, B₁₂, уровней цинка, фосфора и кальция, особенно в периоде раннего перехода в постменопаузу; проведено деление пациенток перименопаузального возраста по типам бактериальных сообществ (ТС), что облегчает их ведение и позволяет дифференцированно подходить к назначению локальной терапии вагинальных симптомов. Показано, что эффективность и длительность локальной терапии вагинальных симптомов зависит от нормализации количества и состава лактобацилл во влагалищном биоценозе. Создана математическая модель ведения пациенток в перименопаузе в соответствии со стадией менопаузального перехода путем использования нейронных сетей и векторов опоры.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Диссертационная работа Пономаревой Ю.С. выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет важное значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, и является серьезным вкладом в науку и практику.

Результаты диссертационной работы Пономаревой Юлии Сергеевны показали, что разработанный подход к ведению пациенток в перименопаузе с использованием модели прогнозирования при помощи нейронных сетей и векторов опоры, позволяет с высокой степенью достоверности (100%) дифференцировать стадии перименопаузы. Индивидуально подобранная терапия нормализует состояние влагалищного биоценоза, в том числе восполнение дефицита витаминов

(особенно С и В₁₂), позитивно отражается на вагинальном здоровье. Работа выполнена на современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику. Сформулированные рекомендации изложены четко.

Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет традиционное построение, включающее введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническую характеристику обследованных больных, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель использованной литературы. Текст работы занимает 157 машинописных страниц, содержит 36 таблиц и 43 рисунка. Библиографический список включает 213 источников, где 51 представлен на русском и 162 – на английском языках.

В разделе «Введение» диссертант вполне аргументировано обосновывает актуальность, новизну и практическую значимость выполненного исследования, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 «ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)». Теоретическое исследование позволило автору выделить следующие моменты: перименопауза сопряжена с кардинальными репродуктивными и гормональными изменениями; изучением клинической симптоматики и патофизиологических изменений, характерных для данного периода жизни женщин, изменение баланса половых гормонов сопровождается параллельно изменением состава микробиоты влагалища, которое является ключевым элементом поддержания гинекологического и репродуктивного здоровья.

В главе 2 дано подробное описание критериев включения в исследование, достаточно полно характеризуются использованные методы обследования, применение которых позволило получить данные, необходимые для обоснования всех сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Объектом исследования явились 109 пациенток, которые были распределены по группам (ранний переход в менопаузу – 34 пациентки, поздний переход в менопаузу-39 пациенток и менопауза-36 пациенток). В группах изучался общий и специальный анамнез, проведено клиническое обследование с целью выяснить наиболее значимые факторы развития перименопаузальных симптомов для каждого периода.

Анализ данных автор проводил с использованием программы «Statistica-6», включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики.

Глава 3 «ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД КАК МАРКЕР ТЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЯ (собственные данные).

Глава посвященной результатам собственных исследований, подробно изучена клиническая характеристика пациенток. Проведено сравнение соматического, репродуктивного анамнеза. Подробно оценены жалобы пациенток в зависимости от стадии перименопаузы. Лабораторные показатели, включающие общий и биохимический анализы крови, уровень витаминов и микроэлементов, а также гормонов крови позволили дать характеристику каждому периоду перименопаузы. Данные подкреплены ультразвуковыми маркерами переходного периода: объема яичников и числом антральных фолликулов. Украшением работы явилось изучение состояния микрофлоры влагалища и описание ее характеристики в зависимости от стадии репродуктивного старения, проведено сравнение, показавшее различие в количестве и составе лактобацилл в составе микробиома влагалища. Проведенные исследования позволили распределить пациенток по типам бактериальных сообществ и определить характерные типы сообществ для каждого периода, входящего в состав перименопаузы. Проведено сравнение показателей pH влагалищного секрета, индекса созревания эпителия влагалища и индекса вагинального здоровья между периодами перименопаузы, направленное на выбор соответствующего лечения.

Глава 4 «КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД».

Данный раздел посвящен коррекции нарушений в перименопаузальном периоде. Необходимо отметить, что важным является выделение стадий перименопаузы, длительность терапии в перименопаузальном периоде зависит именно от них. Во всех группах перименопаузального периода рекомендуется коррекция дефицита витамина D₃, витаминов группы В, С, а также кальция, магния и хрома. Наряду с этим показана необходимость дифференцированного подхода к локальной терапии эстриолом, а также его сочетания с лактобациллами и прогестероном. Созданная на основании проведенных исследований математическая модель прогнозирования периодов перименопаузы методом нейронных сетей и опорных векторов, имеет простой интерфейс и не требует обучения.

Глава 5 «ЗАКЛЮЧЕНИЕ». В данном разделе проводится подробное обсуждение полученных данных и их сопоставление с сообщениями специалистов, проводивших похожие исследования. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование.

В главе проанализированы результаты исследования. Автор приходит к выводу, что состав микробиоты влагалища в раннем переходе в менопаузу значительно отличается от аналогичного состава в позднем периоде менопаузального перехода, все группы значительно отличаются по уровню рН влагалищного секрета, а также недостатком витамина D₃; низким уровнем Mg во 2 и 3 группах; во всех группах низким уровнем цинка; с min витамина С и витамина В₉ в 3 группе при низких показателях в 1 и 2 группах; низким уровнем фосфора в 1 группе, сниженным витамином В₁₂; Са^{иониз}.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным в диссертации задачам, логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут

полезны для применения в клинической практике акушерско-гинекологических центрах.

Давая итоговую характеристику выполненной диссертации, следует отметить четкую постановку задач исследования, грамотный отбор профильных больных, методологически правильное выполнение работы и хороший литературный стиль при изложении полученных результатов. Материал, представленный автором в автореферате и в 8 научных работах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, в полном объеме отражает основные научные положения диссертации. К работе имеется ряд замечаний: в диссертации не представлено патогенетическое обоснование выбора терапии вагинальных симптомов в группах, а также схем лечения, отсутствуют разработанные автором алгоритмы назначения лечения в практических рекомендациях. В выводе 6 автор делает заключение об улучшении качества жизни пациенток после проведенной терапии на основании уменьшения числа жалоб пациенток, однако оценка качества жизни не входила в задачи исследования и диссертантом не проводилась.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве научной дискуссии хочется задать соискателю три вопроса:

1. Чем вы можете объяснить столь высокую частоту дефицита витамина D3, витаминов B9, B12, C, а также цинка среди женщин в перименопаузе в Вашем исследовании?
2. На основании каких критериев Вы проводили дифференциальную диагностику между бактериальным вагинозом и генитоуринарным менопаузальным синдромом у пациенток в период менопаузального перехода и что лежало в основе выбора терапии?
3. Какой принцип лег в основу выбора терапии и ее длительности в группах лечения?

Заключение.

Диссертационная работа Пономаревой Юлии Сергеевны «Микробиота влагалища у пациенток возраста перименопаузы, коррекция нарушений» является

завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача акушерства и гинекологии — повысить качество жизни пациенток в перименопаузе путем внедрения дифференцированной программы по восстановлению микробиоты влагалища в зависимости от стадии старения, что имеет научно-практическое значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; от 28.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.