

## ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ Уваровой Елены Витальевны на диссертационную работу Лулуевой Жанны Саламбековны по теме **«Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания»**, представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Актуальность диссертационной работы** обусловлена необходимостью совершенствования тактики ведения женщин, больных туберкулезом. Известно, что инфекционные заболевания, длительное применение антибактериальной терапии, гормональный дисбаланс, стрессы сопряжены с высокой вероятностью развития дисбиозов слизистой генитального тракта [Ворошилина Е.С и соавт., 2017]. Развитие вагинального дисбиоза может способствовать восходящей инфекции и фактором риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза, спаечного процесса и трубно – перитонеального бесплодия [Bhagwan Sharma J. at all, 2016; Yang TW. At all, 2017; Efared B. at all, 2019]. Одной из таких инфекций является микобактерия туберкулеза (МБТ), которая сама по себе, не говоря уже о добавочном влиянии длительной химиотерапии, может вызывать не только системные нежелательные явления (сНЯ), но и неблагоприятно сказываться на состоянии женской репродуктивной системы.

В последние десятилетия было получено достаточно много фактов о составе и функционировании вагинальной микробиоты у женщин репродуктивного возраста. Это стало возможным, благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических методов исследования: секвенированию генома, полимеразной цепной реакции, ДНК-гибридизации. Данные методы позволили выйти за рамки ограничений бактериологического посева, многие годы считавшегося наиболее информативным методом оценки микробиоты человека [Ворошилина Е. С. И соавт, 2018; Cartwright C.P. at all, 2018].

Внедрение инновационных диагностических тест-систем при активной туберкулезной инфекции и длительной химиотерапии, разработка научно – обоснованных подходов в ведении пациенток данной категории, а также улучшение их репродуктивного потенциала в настоящее время является актуальной задачей современной фтизиатрии и гинекологии.

**Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,** обеспечились четко и адекватно поставленными целью и задачами исследования, методами медицинской математической статистики, а также тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне в отделе фтизиатрии в соответствии с планом НИР ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» - тема 1.1 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом». Уникальный номер 0515-2015-0015 РК АААА-А16-116032560085-5.

Представленная работа соответствует шифру научных специальностей 3.1.26. «Фтизиатрия» и 3.1.4. «Акушерство и гинекология».

**Научная новизна.** Впервые изучено негативное влияние химиотерапии туберкулеза органов дыхания (ТОД) на микробиоту влагалища у женщин фертильного возраста. Впервые установлено, что клиническая форма ТОД, наличие деструкции легочной ткани, бактериовыделение, лекарственная устойчивость МБТ и режим химиотерапии не увеличивают риск развития вагинального дисбиоза у пациенток репродуктивного возраста.

В зависимости от длительности противотуберкулезного лечения впервые определены количественные изменения и доля аэробно-анаэробных микроорганизмов в структуре вагинальной микробиоты до, через 60 и 150 дней химиотерапии у фертильных женщин, больных ТОД.

В процессе мониторинга химиотерапии впервые изучен спектр провоспалительных цитокинов для выявления локальных дисбиотических воспалительных процессов в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

В зависимости от длительности химиотерапии у женщин, больных туберкулезом органов дыхания, впервые определены корреляционные взаимосвязи между количеством *Lactobacillus spp.*, условно патогенной микрофлоры и индексом воспаления (определения профиля экспрессии мРНК генов IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M).

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** В повседневной фтизиатрической практике при назначении и мониторинге химиотерапии определено значение нежелательного явления - дисбиоза влагалища. У фертильных женщин, получающих противотуберкулезное лечение, определены риск развития и степень выраженности дисбаланса микрофлоры в виде количественной характеристики и доли облигатных и факультативных микроорганизмов вагинального биотопа.

Для выявления и оценки клинической манифестации воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта определена диагностическая ценность «индекса воспаления» (экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета - IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M), что позволяет своевременно провести индивидуализированное лечение.

Разработаны научно – обоснованные алгоритмы с применением инновационных диагностических тест-систем «Фемофлор» и «ИммуноКвантэкс С\V», которые позволяют определить этиологическое значение выявленных классов микроорганизмов в развитии дисбиотического воспалительного процесса в конкретных клинических ситуациях.

Выявленный характер и степень выраженности дисбаланса микробиоты позволяет целенаправленно проводить его коррекцию с использованием антибактериальных, 5-нитроимидазольных, антимикотических и пробиотических препаратов.

## **Оценка содержания работы.**

Диссертация изложена в соответствии с требованиями ВАК на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 58 отечественных и 140 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 11 рисунками, 2 приложениями.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень разработанности темы исследования, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, соответствие диссертации паспорту научной специальности и связь темы диссертации с планом основных научно – исследовательских работ учреждения, внедрение результатов исследования, публикации и личный вклад автора в получение научных результатов, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

В обзоре литературы автором проведен анализ известных литературных данных об особенностях течения туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста, взаимосвязи с нарушениями в репродуктивной системе. Представлены оригинальные данные о влиянии химиотерапии туберкулеза на развитие нежелательных явлений; нарушение микробиоценоза. Рассмотрены различные аспекты формирования вагинального дисбиоза, в том числе описано влияние внешних факторов, рассмотрены проблемы диагностики и применения молекулярно-генетических методов для оценки микробиоты слизистой генитального тракта. Отдельное внимание уделено опубликованным данным о показателях локального иммунитета в слизистой генитального тракта, о диагностической значимости про- и противовоспалительных цитокинов, а также о результатах лечения и профилактики системных и локальных дисбиозов.

В 2 главе представлены материалы и методы исследования. Автором представлены дизайн исследования, характеристика клинического и экспериментального материала, подробно описаны методы примененного исследования. Перечислены и описаны методы статистической обработки полученных результатов, которые полностью соответствуют современным критериям эффективности и высокого уровня достоверности полученных данных.

В 3 главе диссертантом изучены клинические формы туберкулеза органов дыхания и основные показатели тяжести течения специфического процесса - частота бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя и деструкции легочной ткани у женщин фертильного возраста. Детально исследованы химиотерапия туберкулеза органов дыхания, нежелательные явления, применение хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста. Проведена оценка эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у пациенток фертильного возраста на основе клинических жалоб и динамики клинических, рентгенологических, микробиологических, лабораторных показателей.

В 4 главе автором изучены особенности гинекологического статуса пациенток с наличием и отсутствием туберкулеза органов дыхания. Проведен анализ количественных изменений (г/э) и доли симбионтов (%) в вагинальной микробиоте. Представлена микроскопическая характеристика вагинального биотопа у женщин, больных туберкулезом органов дыхания до, через 60 и 150 дней химиотерапии. Не менее интересен материал, отражающий данные о динамике экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M) и индекса воспаления в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания на фоне химиотерапии в сравнении с исходным цитокиновым статусом. Несомненное клиническое значение имеет сопоставление между частотой нежелательных явлений и вагинального дисбиоза различной степени выраженности; корреляция между количеством и долей лактобацилл и других

облигатных и факультативных микроорганизмов в общей бактериальной массе, анализ индекса воспаления в слизистой генитального тракта у пациенток с туберкулезом органов дыхания до, через 60 и 150 дней химиотерапии.

В 5 главе автор на основании полученных данных выдвигает концепцию развития вагинальных дисбиозов в слизистой генитального тракта у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания на фоне химиотерапии. Практический выход исследования представлен в виде разработанного алгоритма диагностики и лечения фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания, у которых выявлен вагинальный дисбиоз в процессе мониторинга химиотерапии.

В заключении отражены все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные данные, полученные автором в процессе клинической и лабораторной работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную и клиническую работу ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза». Полученные результаты включены в образовательные программы подготовки врачей фтизиатров и акушеров-гинекологов в Учебных Центрах ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза».

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 2 - в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 4-х международных и 4 отечественных конгрессах и конференциях различного уровня.

**Личное участие соискателя в получении результатов.** Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от планирования исследования, постановки цели и задач до анализа полученных данных, оценки результатов, подведения итогов, формулировки выводов. Автором обследовано 108 пациенток фертильного возраста с ТОД в процессе мониторинга химиотерапии, собраны образцы биологического материала (вагинальное отделяемое) для молекулярно-генетического исследования, проведены диагностика и лечение дисбиоза генитального тракта, создан алгоритм диагностики и лечения нарушений микрофлоры и воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта. Автором также проведена статистическая обработка и анализ полученных данных клинического и молекулярно-генетического исследований.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Лулуевой Жанны Саламбековны на тему «Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно – квалификационной работой, в которой содержится решение важной актуальной научной задачи по выявлению, оценке и коррекции нежелательных явлений химиотерапии туберкулеза органов дыхания (дисбиоза слизистой генитального тракта у фертильных женщин) для усовершенствования системы диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению репродуктивного здоровья, что имеет важное научное и практическое значение для таких дисциплин, как фтизиатрия, акушерства и гинекология, педиатрия.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Ж.С. Лулуевой нет.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Лулуевой Жанны Саламбековны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013г. №842 9 в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 №1168), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Лулуева Жанна Саламбековна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор, член – корреспондент РАН,  
Заслуженный деятель науки РФ,  
заведующий 2 гинекологическим отделением  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России

Уварова Елена Витальевна



Почтовый адрес: 117997 Москва, улица академика Опарина, д.4

Телефон: +7(916)148-04-76

e-mail: elena-uvarova@yandex.ru