

## ОТЗЫВ

**официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, доцента Припутневич Татьяны Валерьевны на диссертационную работу Маховой Тамары Игоревны на тему «Оптимизация системы эпидемиологического надзора за инфекциями, передаваемыми половым путём, у женщин с использованием молекулярно-биологических методов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

**3.2.2. Эпидемиология.**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Широкое распространение инфекций, передаваемых половым путём, (ИППП) остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мировой статистике, наиболее часто регистрировали новые случаи уrogenитального трихомониаза, так в 2020 году среди женского населения было выявлено 74 миллиона новых случаев, также выявлено 70 миллионов случаев хламидийной инфекции и 36 миллионов - гонококковой инфекции. Однако на территории Европейского региона доля пациенток с хламидийной инфекцией определялась почти в два раза чаще, чем с уrogenитальным трихомониазом. По данным европейского и американского центров по контролю за заболеваниями, на первом месте среди невирусных ИППП регистрируют хламидийную инфекцию, при этом не проводится учёт и регистрация случаев уrogenитального трихомониаза, так как это считается экономически необоснованным. В то же время вызывает особое опасение рост заболеваемости гонококковой инфекцией среди населения и рост числа выявления штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, обладающих антибиотикорезистентностью, что вызвало необходимость внесения гонококка в перечень приоритетных резистентных микроорганизмов по решению ВОЗ.

В Российской Федерации сведения о выявленных случаях инфекционных и паразитарных заболеваниях медицинскими организациями должны передаваться по Формам №1 и №2 в систему Роспотребнадзора. При этом в формы включены только гонококковая инфекция и сифилис. Таким образом, далеко не все нозологии внесены в статистические формы отчетности, что не позволяет проводить полноценный анализ эпидемиологической ситуации.

Наибольшее влияние на распространение ИППП имеют социальные, экономические и поведенческие факторы риска. Регулярное обследование на ИППП целевых групп женщин имеет важное значение, так как позволяет выявлять заболевших, оперативно назначать им этиотропное лечение и избежать осложнений, которые могут иметь как текущие, так и долгосрочные последствия. В то же время поиск факторов, влияющих на восприимчивость вагинального тракта к различным возбудителям ИППП, может играть важную роль в организации профилактических мероприятий. Нормальное состояние микробиоты влагалища является одним из механизмов защиты от возбудителей ИППП. Это обосновывает необходимость изучения различных нарушений микробиоты влагалища как фактора риска ИППП.

Исходя из вышеуказанного, диссертационная работа Маховой Тамары Игоревны, в которой была поставлена цель оптимизировать систему эпидемиологического надзора за инфекциями, передаваемыми половым путём, у женщин репродуктивного возраста с использованием молекулярно-биологических методов диагностики, является актуальным научным направлением исследования.

### **Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов**

Достоверность полученных результатов определена достаточным объемом изученных, полученных и проанализированных материалов. Соискателем на разных этапах были собраны и оценены данные официальной статистики по заболеваемости ИППП в Российской Федерации и отдельно в

Московском регионе в период с 2014 по 2022 годы. Проанализированы ретроспективно результаты исследований методом ПЦР биологического материала 238 тысяч пациенток, в период с 2014 по 2021 годы и проспективно проведено обследование 903 пациенток из разных социальных групп женщин, которым выполнены 2709 ПЦР-исследований в режиме реального времени на наличие ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* и количественная оценка наличия микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом и аэробным вагинитом. Оценены действующие нормативные документы, регламентирующие порядок оказания медицинской помощи населению, учёт и регистрацию выявленных случаев ИППП. Полученные материалы подвергнуты статистической обработке с использованием современных компьютерных программ.

Выносимые на защиту научные положения и выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам. Результаты были отражены в 20 публикациях, в том числе в 3-х статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Эпидемиология» и доложены на научных конференциях разного уровня.

### **Новизна исследования**

В ходе исследования диссертантом получены новые данные о текущей эпидемиологической ситуации по ИППП на территории Московского региона и проведена оценка заболеваемости у женщин с 2014 по 2022 годы.

Впервые на российской популяции женщин с использованием метода ПЦР в реальном времени получены данные о доле женщин с выявленными ДНК *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, и одномоментно микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом и аэробным вагинитом. Установлена связь между частотой выявления ДНК возбудителей ИППП и нарушениями микробиоты влагалища.

Впервые показана диагностическая значимость метода ПЦР для диагностики ИППП у женщин только из одного локуса – отделяемого влагалища. Полученные результаты позволили разработать научно-обоснованный диагностический алгоритм, позволяющий усовершенствовать профилактические мероприятия и эпидемиологический мониторинг за ИППП.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

В представленной работе соискателем получены актуальные данные о современных эпидемиологических особенностях возбудителей ИППП у женщин. Показаны динамика и уровень заболеваемости ИППП, а также выявлена доля пациенток с ИППП и различными нарушениями микробиоты влагалища.

Проведена оценка нарушений микробиоты влагалища как фактора риска ИППП и выявлено увеличение шанса при различных нарушениях.

Разработан оригинальный научно-обоснованный алгоритм лабораторного обследования женщин с использованием молекулярно-биологических методов диагностики. Алгоритм направлен на раннюю диагностику возбудителей ИППП и учитывает возрастные и клинико-эпидемиологические особенности женщин.

По результатам выполненной работы установлена целесообразность и значимость оценки эпидемиологической ситуации по ИППП, что позволило сформировать предложения по совершенствованию системы эпидемиологического надзора.

### **Личное участие автора в получении результатов исследования**

Автор лично участвовал в планировании и выполнении всех этапов исследования. Выполнен анализ зарубежных и российских литературных источников, при непосредственном участии диссертанта спланирован дизайн исследования, проведена статистическая обработка полученных результатов, их обсуждение, написание публикаций и внедрение в практику.

## **Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности**

Диссертационная работа, проведенная Маховой Т.И., построена по традиционному принципу, содержит 150 листов машинописного текста и иллюстрирована 22 таблицами и 21 рисунком.

Первая глава - обзор литературы - включает изучение 165 источников, из которых 64 отечественных и 101 зарубежный. Обзор соответствует теме диссертационной работы и отражает её основные аспекты.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, подробно описана и структурирована, что даёт полное представление о дизайне исследования и чёткое понимание о комплексном подходе выбранных методов.

В третьей главе автором ретроспективно проанализирована современная ситуация по ИППП в Российской Федерации и на территории Москвы, Московской области за 9 лет (с 2014 по 2022 годы) у женщин. Показано, что до 2018 года имелась тенденция к снижению заболеваемости всеми ИППП, что, возможно, связано с недостатками в диагностике и неполном статистическом учете.

С 2019 года отмечался рост заболеваемости гонококковой инфекцией в Московском регионе и не снижался, даже несмотря на длительный режим изоляции в период пандемии новой коронавирусной инфекции 2020 года, к 2022 году показатель увеличился в 2,7 раза. С 2019 года абсолютный прирост в последующие годы составил 1,9 на 100 тыс. населения соответственно. Увеличение роста заболеваемости в 2019 и 2022 годах оказалось недостоверным. Рост заболеваемости имел значимые показатели в 2020 и 2021 годах. Темп прироста достиг максимальных значений за изучаемый период в 2020 г. – 28,7%, и в 2021 г. – 53,3%. Показатель заболеваемости в 2022 году превышает значение медианы и стандартного отклонения, что характеризует эпидемиологическую ситуацию как неблагоприятную.

Заболеваемость хламидийной инфекцией с 2014 по 2018 годы снизилась в 2,5 раза. В 2018 году значимого снижения не отмечалось, но в 2019 году заболеваемость выросла в 1,2 раза с темпом прироста 20%. В 2020 году



произошло резкое снижение заболеваемости до 9,6 на 100 тыс. населения, что является минимальным значением за весь период наблюдений, темп убыли – 21,9%, и выявлено 876 случаев на территории Москвы и Московской области. В 2021 году произошел значимый подъем заболеваемости, однако он не превысил показателя 2019 года. В 2022 году заболеваемость хламидийной инфекцией незначительно увеличилась, но на фоне снижения заболеваемости урогенитального трихомониаза в структуре ИППП стала лидировать. Учитывая неравномерные периоды спада и подъема заболеваемости в последние годы, трудно судить о дальнейшей тенденции и требуется изучение вопроса в последующие годы.

Заболеваемость трихомониазом значимо снижалась на протяжении всего периода наблюдения с 2014 по 2022 годы. Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от других изучаемых ИППП, роста либо снижения заболеваемости трихомониазом в постковидном периоде не наблюдалось.

Четвертая глава посвящена анализу доли женщин, которые проходили лабораторное обследование на выявление ИППП двумя методами – микроскопией и методом ПЦР на наличие ДНК *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium* и ДНК групп микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом и аэробным вагинитом. Проведена глубокая оценка частоты выявления ИППП в разных возрастных интервалах, что позволило определить наиболее уязвимые группы, в которых целесообразно внедрение скрининговых мероприятий. Выполнены исследования в разных социальных слоях женщин, в том числе среди женщин, которые проходили профилактические медицинские осмотры с помощью регламентированных в настоящее время методов диагностики. В полученных результатах представляется интересным то, что методом микроскопии ИППП не были выявлены ни у одной женщины, тогда как методом ПЦР обнаружены инфекции у 10 (2,5%) пациенток, что дает основание для необходимости внедрения более чувствительных методов диагностики. При этом у меня возникает вопрос:

«Сравнивались ли конкретные случаи выявленной методом ПЦР ИППП с результатом микроскопии? И если да, то какие?»).

В пятой главе соискатель приводит оценку взаимосвязи ИППП и заболеваний, связанных с нарушениями микробиоты влагалища. На основании полученных результатов определена потребность обследования женщин для выявления различных нарушений микробиоты влагалища, чтобы снизить риск развития ИППП. Особое влияние определено для бактериального вагиноза, одновременно ассоциированного с выявлением микроорганизмов, вызывающих аэробный вагинит, на фоне чего статистически чаще возникали ИППП. При этом автором в диагностическом алгоритме рекомендовано обязательное выполнение культурального исследования только в случае выявления гонококка и не учтены подобные рекомендации в случае выявления аэробных возбудителей, чувствительность которых в настоящий момент имеет ключевое значение при лечении урогенитальных инфекций, а именно аэробного вагинита у женщин.

В шестой главе обсуждается существующая система эпидемиологического надзора за ИППП и предложения по её оптимизации. Автором подробно описаны и систематизированы направления, которые позволят улучшить качество и организацию системы эпидемиологического надзора и способствуют внедрению актуальных профилактических мероприятий.

В заключительной главе диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными научной литературы.

Работа завершается выводами, практическими рекомендациями и перспективами дальнейшей разработки темы.

Принципиальных замечаний к содержанию диссертации и её оформлению нет. В качестве небольших замечаний, не влияющих на ценность данной работы, хотелось бы отметить имеющиеся орфографические и грамматические ошибки, некорректное использование терминов и некоторая небрежность в формулировках, например: «аэробной микробиоты»,

«структура заболеваний», «лактобактерии», «выявление бактериального вагиноза с преобладанием аэробной микробиоты», «...с использованием молекулярно-биологического метода с дополнительной оценкой нарушений микробиоты влагалища и чувствительности к антимикробным препаратам», «...как фактора риска возбудителей ИППП», «.....увеличивает шанс развития преобладания аэробной микробиоты» и т.д.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. В третьем положении, выносимом на защиту, приводится постулат о том, что нарушение микробиоты влагалища является фактором риска возникновения ИППП, как и наоборот. С чем Вы связываете данный факт?

2. Корректно ли использован термин «противоэпидемические мероприятия» применительно к исследуемым ИППП, и, если да, то какие конкретно мероприятия и в каких ситуациях должны применяться?

3. Что Вы имеете в виду под сложным характером заболеваемости хламидийной инфекции за последние пять лет?

### **Заключение**

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций диссертация Маховой Тамары Игоревны на тему «Оптимизация системы эпидемиологического надзора за инфекциями, передаваемыми половым путём, у женщин с использованием молекулярно-биологических методов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача оптимизации системы эпидемиологического надзора за инфекциями, передаваемыми половым путём, у женщин репродуктивного возраста с использованием молекулярно-биологических методов диагностики, что имеет существенное значение для теории и практики эпидемиологии.

Диссертационная работа Маховой Т.И. полностью соответствует



требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

*Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.*

*15.04.2024г.*

Официальный оппонент:

директор института микробиологии,  
антимикробной терапии  
и эпидемиологии  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России,  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, доцент

Припутневич Т.В.

Подпись члена-корреспондента РАН, д.м.н., доцента  
Припутневич Т.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
К.м.н., доцент



Павлович Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Тел.: +7 (910) 414-56-16

e-mail: t\_priputnevich@oparina4.ru