

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доцента кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» доктора медицинских наук **Лединой Антонины Виталиевны** по диссертации **Шмаковой Надежды Александровны** на тему **«Оптимизация лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 3. 1. 4. - акушерство и гинекология

1. Актуальность выполненного исследования

Каждые 2 минуты в мире одна женщина умирает от рака шейки матки (РШМ). По данным Всемирной организации здравоохранения РШМ занимает 2-е место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов в развивающихся странах, уступая лишь раку молочной железы и раку эндометрия, 1-е место по сокращению лет жизни женщины и 4-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в мире. Ежегодно рак шейки матки диагностируется у 570000 женщин в мире.

В России РШМ занимает 2-3-е место по количеству потерянных лет жизни в ряде причин смертности женщин старше 30 лет, и в последние годы в Российской Федерации обозначился рост заболеваемости данной патологией у женщин в возрастной группе до 29 лет, а также отмечается тенденция к увеличению частоты ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени (HSIL).

Поскольку ВПЧ-ассоциированные заболевания относятся к иммуноопосредованными, изучение состояния локального иммунного гомеостаза в пораженном эпителии является актуальным для персонализированного подбора терапии в зависимости от прогноза развития

заболеваний. Именно прогнозирование развития предракового процесса позволяет дифференцированно подходить к выбору лечения и избежать рецидивирования неопластического процесса.

Несмотря на понимание механизмов инфицирования, репродукции и персистенции вируса папилломы человека, на сегодняшний день существующие методы лечения ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий не всегда являются эффективными и в итоге, рецидивы после проведенной терапии, по данным литературы достигают 20-30%; это касается и тяжелой неоплазии. Поэтому оптимизация медикаментозного сопровождения при лечении цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени является актуальной для улучшения исходов терапии.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Шмаковой Надежды Александровны, является своевременным и актуальным как в теоретическом плане, так и с практической точки зрения.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна диссертационного исследования заключается, в том, что соискателем проведена оценка экспрессии рецепторов антител к CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF в цервикальных биоптатах пациенток с HSIL и мультифакторный анализ критериев функциональной активности рецепторов изученных антител при ВПЧ-инфекции; продемонстрирована зависимость степени интраэпителиальной неоплазии от состояния рецепторного аппарата иммунной защиты как в клетках эпителия, так и стромы.

Установлены корреляционные связи между особенностью экспрессии рецепторов антител к CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF в клетках эпителия и стромы и степенью неопластического поражения важны для оценки прогноза патологического процесса и оптимизации тактики ведения.

Комплексная оценка результатов молекулярно-биологических, иммуногистохимических, морфогистологических исследований,

представленных в работе Н.А. Шмаковой, расширяют понимание механизмов рецидивирования ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных поражений.

Разработанная модель прогноза рецидивирования цервикальных плоскоклеточных поражений с использованием иммуногистохимических исследований позволяет применить персонифицированный подход к комбинированной терапии пациенток, включающий иммуномодулирующее сопровождение хирургического лечения HSIL.

Автором подтверждено, что изменения цервико-вагинальной микробиоты в виде анаэробного и аэробного дисбиоза в ассоциации с вирусом папилломы человека, являются значимым фактором риска прогрессирования цервикального неопластического процесса.

компьютерных программ SPSS 23.0, STATISTICA for Windows 10.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа Шмаковой Н.А., её дизайн и объем отвечают современным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В соответствии с целью диссертационного исследования «Оптимизация лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени» были сформированы группы пациенток для решения поставленных задач, определен комплекс необходимых методов исследования, включающий клинико-лабораторное, инструментальное, иммуногистохимическое и микробиологическое обследование

Степень обоснованности научных положений, достоверность и их новизна подтверждаются объемом выборки (120 пациенток, из которых , 60 женщин с доказанным цервикальным плоскоклеточным интраэпителиальным поражением получали лечение), а также выводами и практическими рекомендациями. Методологический уровень позволяет считать итоги работы

аргументированными и достоверными. Представленные таблицы, графики и рисунки подтверждают заявленные автором гипотезы, выводы и прогнозы.

На основании полученных данных полностью раскрыты положения, выносимые на защиту, которые не расходятся с практикой и экспериментальными данными, представленными в российских и зарубежных обзорах.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные соискателем результаты можно использовать в прогнозировании, диагностике и лечении ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных поражений различной степени тяжести.

Подтверждены данные ранее проведенных исследований о роли цервиковагинальной микробиоты и анаэробного/аэробного дисбиоза в сочетании с доминированием *L.iners* в риске прогрессирования SIL в присутствии ВПЧ инфекции. Доказана необходимость комплексного молекулярно-биологического обследования женщин с SIL и дисбиозом для оптимизации, повышения эффективности терапии и улучшения прогноза.

Выявленные Шмаковой Н.А. измененная экспрессия рецепторов к CD56, CD20, CD3, CD138, M-CSF при неопластическом поражении цервикального эпителия и стромы указывают на целесообразность проведения комплексного анализа иммуногистохимических параметров, иммунного локального статуса у женщин с уже имеющимся SIL для определения дифференцированного персонифицированного подхода к терапии и наблюдению. Разработанная математическая модель прогнозирования прогрессирования ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий позволяет произвести дифференцированный подход как к лечению, так и к профилактике SIL.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шмаковой Н.А. выполнена в традиционном стиле, изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 15 рисунками, библиографический список состоит из 207 источников: 103 – отечественные, 104 – зарубежные.

Во введении Шмаковой Н.А. представлена актуальность проблемы и обоснована целесообразность научных исследований по данной теме, сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна и практическая значимость, указаны основные положения, выносимые на защиту. По мнению соискателя, проведение углубленного исследования по данной теме должно внести весомый научно-практический вклад в решение задачи сохранения женского здоровья.

Первая глава "Цервикальные плоскоклеточные интраэпителиальные поражения» (Обзор литературы) написана лаконично и информативно. В данном разделе автор подробно освещает патогенетические аспекты формирования цервикальных неоплазий, современные подходы к диагностике, профилактике, лечению ВПЧ- ассоциированных заболеваний.

Во второй главе «Характеристика клинического материала и методы исследования» освещены дизайн исследования, критерии включения и исключения в исследование, методы обследования, статистической обработки. Описательная часть сопровождается большим количеством таблиц. Развернуто представлены клинико-anamnestические характеристики обследованных женщин, подробно изложена методология исследования.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» автор рассматривает и обсуждает результаты исследований: микробиологического, иммуногистохимического, молекулярно-биологического, кольпоскопии. При изучении особенностей ВПЧ генотипов при различной тяжести SIL у женщин Свердловской области и Екатеринбурга выявлено доминирование 16 и 33 генотипов ВПЧ у женщин с HSIL. Соискателем проведена качественная и

количественная оценка микробиоценоза цервико-вагинального содержимого методом масспектрометрии и выявлены дисбиотические сдвиги у пациенток цервикальной неоплазией в зависимости от тяжести SIL. Продемонстрированы корреляционные связи между особенностями иммуногистохимической реакции, видовым составом лактобактерий и клинической картиной заболевания, между долей клеток экспрессирующих рецепторы CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF в цервикальном эпителии. Разработан метод прогнозирования прогрессии рецидивирующих цервикальных интраэпителиальных неоплазий низкой степени онкогенного риска, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией,

В четвертой главе обоснован персонифицированный подход к ведению пациенток с цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени, целесообразность включения в комплекс лечения, помимо обязательной электро-эксцизионной процедуры, различных схем иммуномодулирующей терапии (инозин пранобекс/инозин пранобекс и азоксимера бромид), результатом чего было клиническое выздоровление 96,7% пациенток.

В пятой главе проведено обсуждение полученных автором результатов, сопоставление их с данными российских и зарубежных исследований. Результаты изложены логично, последовательно, в достаточном объеме.

Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведенного лично автором. Они вытекают из поставленных задач и имеют важное научное и практическое значение.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 9 - в рецензируемых, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ изданиях, 1 патент на изобретение, 5 работ опубликованы в материалах конференций и форумов.

Полученные данные обработаны с использованием специальных компьютерных программ SPSS 23.0, STATISTICA for Windows 10, позволивших предоставить статистически достоверные результаты работы.

Достоверность исследования определяется доказательностью клинико-анамнестических и лабораторных данных, что позволило обосновать и аргументировать достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.

Заключение диссертации представлено в виде подведения итогов проведенного исследования с интеграцией современных литературных источников. Данные, полученные в ходе исследования, проведенного Шмаковой Н.А. могут быть использованы в учебном процессе, практической деятельности акушера-гинеколога, а также для проведения дальнейших исследований.

Принципиальных замечаний по работе не имею; во время изучения работы возникли следующие вопросы:

1. Почему для Вашей группы пациентов выбраны препараты Инозин пранобекс и Азоксимера бромид? Чем обоснован выбор?
2. Проводилась ли консультация пациенток иммунологом перед назначением препаратов противовирусного и иммуномоделирующего действия?

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ, полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней»

Диссертационная работа Шмаковой Надежды Александровны «Оптимизация лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения цервикальных

плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени, имеющей новое решение важной научной задачи современной гинекологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Шмаковой Н.А. «Оптимизация лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доцент кафедры акушерства, гинекологии и
репродуктивной медицины факультета
непрерывного медицинского образования
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук

Антонина Виталиевна Ледина

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, +7 (495) 434-53-00, официальный сайт www.rudn.ru; деканат ФНМО РУДН: ул. Миклухо-Маклая, д. 21, кор. 3, Тел.: +7 (905) 537-78-11; e-mail: dekanat.fpkmr@rudn.university телефон и e-mail оппонента +7(905)506-51-77, antoninaledina@yandex.ru.

Подпись д.м.н. А.В. Лединой **заверяю**,
Ученый секретарь Ученого совета Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
доктор физико-математических наук,
профессор



Владимир Михайлович Савчин

« 30 » 11/2020 2021