

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Виноградовой Ольги Павловны о диссертационной работе 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**

Актуальность исследования

Рак шейки матки (РШМ) — одно из самых смертоносных и, при этом, наиболее легко предотвратимых гинекологических онкозаболеваний: в мире ежегодно регистрируют около полумиллиона новых случаев и каждый год около 270 тыс. смертей от него. Частота встречаемости предраковых заболеваний шейки матки (SIL) также значительно растет, составляя до 38,8% в структуре гинекологических заболеваний в сочетании с их «омоложением», несмотря на достаточно хорошо организованную программу скрининга, а также современные методы диагностики и лечения, претерпевающие существенные изменения из года в год. Отсутствие позитивной тенденции к снижению частоты предраковых процессов шейки матки несомненно является предметом дальнейших дискуссий и обсуждений.

По данным многочисленных исследований, ведущая роль в развитии SIL и далее их онкотрансформации, принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ). Из всех инфекций, которые передаются половым путем, ВПЧ является наиболее распространенной, зараженность которым возросла за последние десять лет в 10 и более раз, что составляет около 13 % населения. В Российской Федерации обследование на ВПЧ (ПЦР-исследование отделяемого из цервикального канала) регламентировано

Приказом Минздрава России для женщин с доброкачественными изменениями шейки матки, а также при некоторых заболеваниях влагалища, вульвы и промежности.

Несомненно, своевременное выявление диспластических изменений и их правильное лечение, в большинстве случаев, поможет избежать злокачественного перерождения. Таким образом, усовершенствование новых диагностических возможностей и оптимизированных лечебных технологий на основании изучения локального микроокружения и иммунного статуса у пациенток с HSIL для снижения рецидивирования процесса неоплазии – актуальная медицинская задача и имеет важное практическое значение в акушерстве и гинекологии. В связи с этим, диссертационное исследование Шмаковой Надежды Александровны, является своевременным и актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна данного диссертационного исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, определяется следующими положениями:

- расширены представления об особенностях цервико-вагинальной микробиоты в параллели с видовым составом лактобацилл при SIL. Обоснована целесообразность комплексного молекулярно-биологического обследования в прогнозе развития заболевания.

- получены приоритетные данные по оценке экспрессии рецепторов антител к CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF в цервикобиоптатах пациенток с HSIL. Мультифакторный анализ критериев функциональной активности рецепторов изученных антител при ВПЧ-инфекции продемонстрировал зависимость степени SIL от состояния рецепторного аппарата иммунной защиты в клетках эпителия и стромы.

- установлены корреляционные связи особенностей экспрессии рецепторов антител к CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF в клетках эпителия и стромы со степенью неопластического поражения, что определяет необходимость анализа данных параметров с целью прогноза, как развития неопластического заболевания, так и оптимизации тактики терапии.

- расширено представление о механизмах рецидивирования ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных поражений на основании комплексной оценки молекулярно-биологических и иммуногистохимических индикаторов в сочетании с показателями морфогистологического исследования.

- разработана модель прогноза прогрессирования рецидивирующих цервикальных плоскоклеточных поражений с использованием иммуногистохимических исследований, позволяющая в последующем осуществлять персонифицированный подход к комплексной терапии (приоритетная справка на изобретение: «Способ прогнозирования риска прогрессии рецидивирующих цервикальных интраэпителиальных неоплазий низкой степени онкогенного риска, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», регистрационный номер: 2020127844 от 20.08.2020г.).

- научно обоснован персонифицированный подход к медикаментозному иммуномодулирующему сопровождению оперативного лечения HSIL на основании прогноза развития заболевания.

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

Все научные положения и выводы являются обоснованными и вытекают из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений: в исследование включены 120 женщин. Стратификация на группы выполнена грамотно.

Анализ современной литературы по проблеме цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, позволил автору выявить ряд неразработанных аспектов и с новой позиции осветить совершенствование лечения пациенток с изучаемой патологией.

В диссертационной работе применены современные методы обследования и статистической обработки полученных данных. Достаточный объем исследований, проведенных в соответствии с международными стандартами и принципами доказательной медицины, представленные таблицы и рисунки подтверждают достоверность полученных данных.

Выводы вытекают из результатов проведенного исследования, полностью отвечают на поставленные задачи. Практические рекомендации изложены четко, понятно и имеют практическую направленность.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты исследования расширяют представления о механизме прогрессирования ВПЧ-ассоциированных SIL на основании выявленных параллелей между молекулярно-биологическими, морфогистологическими и иммуногистохимическими параметрами.

Разработанная математическая модель прогнозирования прогрессирования ВПЧ-ассоциированных рецидивирующих цервикальных интраэпителиальных неоплазий низкой степени онкогенного риска, позволяет произвести дифференцированный подход, как к лечению, так и к профилактике развития HSIL.

Разработанный с учетом прогнозирования алгоритм персонифицированной иммуномодуляции в комплексном лечении HSIL повышает эффективность лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени, способствует клиническому выздоровлению в 96,7% случаев, позволяет достичь

элиминации ВПЧ у 90% пациенток, способствует снижению рецидивирования цервикальных интраэпителиальных поражений в 4 раза (с 13,3% до 3,3%).

Апробированная технология персонифицированной иммуномодулирующей терапии при комплексном лечении HSIL позволяет оптимизировать лечение, избежать развития постдеструктивных рецидивирующих процессов.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Н.А. Шмаковой изложена на 142 страницах печатного текста и состоит из 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, иллюстрирована 37 таблицами и 15 рисунками.

Во введении обоснована актуальность проблемы и целесообразность данного диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы, предлагаемый подход к решению поставленных задач, степень новизны полученных результатов и их апробация, указаны основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы подробный, содержит сведения об эпидемиологических аспектах, имеющих на данный период времени представления о механизмах развития цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений. Детально описано состояние иммунитета на системном уровне при данной патологии, а также современные методы лечения плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL).

Во второй главе подробно освещены дизайн исследования, критерии включения и исключения, описание использованных методов исследования, статистической обработки, клинико-анамнестическая характеристика контингента, вошедшего в исследование.

В соответствии с дизайном, было выполнено проспективное

обследование 506 женщин, обратившихся для лечения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения. В результате проведенной выкопировки в соответствии с критериями включения и исключения в дальнейшее проспективное исследование включены 120 женщин (60 пациенток с HSIL и 60 пациенток с LSIL). На втором этапе, по результатам оценки клинических характеристик были сформированы следующие группы: 1 – 42 пациентки с HSIL, диагностированной впервые, 2 – 18 пациенток с HSIL с рецидивирующим течением, 3 – 41 пациентка с LSIL, диагностированной впервые, 4 – 19 пациенток с LSIL с рецидивирующим течением. В 5-ю (контрольную) группу вошли 45 пациенток, сопоставимых по возрасту, ВПЧ-негативных, визуально и цитологически неизменённой шейкой матки, не имевших в анамнезе лечения по поводу цервикального неопластического процесса, прооперированных по поводу гинекологической патологии, не связанной с отклонениями со стороны шейки матки и онкологическими процессами органов репродуктивной системы.

Подробно описана клиничко-анамнестическая характеристика контингента, вошедшего в исследование. Все данные отражены в наглядной форме, в виде таблиц. С помощью методов описательной статистики было продемонстрировано наличие значимых различий между группами по ряду параметров. А именно, пациентки с HSIL характеризовались наличием хронических цервицитов в анамнезе, доминированием *Ureaplasma urealyticum* в клинически значимой концентрации.

Обследование пациенток включало стандартные клиничко-лабораторные методы, а также цитологическое, молекулярно-биологическое, микробиологическое, кольпоскопическое, морфогистологическое и иммуногистохимическое исследования цервикобиоптатов.

В третьей главе рассматриваются и обсуждаются результаты

собственных исследований. Автор отмечает, что у пациенток с HSIL отмечается наличие цервико-вагинального дисбиоза, в виде представителей анаэробной микрофлоры, а именно, *Gardnerella vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum*, коррелирующей с *Lactobacillus iners* (10^4 - 10^6 КОЕ/образец) и высокоонкогенными типами ВПЧ. Вместе с тем, автор обращает внимание на особенности иммуногистохимической реакции в цервикальном эпителии и о значительном влиянии иммунного микроокружения на развитие папилломавирусиндуцированных SIL, сценарий развития которых зависел от рецептивности эндо- и эктоцервикса к иммунокомпетентным клеткам. Описанный соискателем метод прогнозирования риска прогрессии рецидивирующих цервикальных интраэпителиальных неоплазий низкой степени, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, позволяет выделить группу высокого риска с благоприятным и неблагоприятным прогнозом развития заболевания для оптимизации терапии. Также наглядно продемонстрированы корреляционные связи между экспрессией рецепторов к иммунокомпетентным клеткам, цервико-вагинальным дисбиозом и морфогистологическими изменениями цервикального эпителия.

Все результаты исследования в данной главе представлены по сформированным группам, согласно, дизайна исследования.

Проанализировав результаты проведенных исследований обследованных пациенток, диссертант пришел к выводу, что развитие HSIL сопровождается цервико-вагинальным дисбиозом, выраженность которого коррелирует непосредственно с тяжестью неоплазии и ее рецидивированием по данным анамнеза. Также для женщин с HSIL характерны особенности иммуногистохимической реакции со снижением экспрессии рецепторов антител к CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF в цервикобиоптатах и выявленные корреляционные связи свидетельствуют о детерминирующем влиянии рецепторного аппарата иммунокомпетентных

клеток на формирование микробиоценоза с изменением видового состава лактобактерий, с развитием при внедрении вируса папилломы человека HSIL.

В четвертой главе обоснована целесообразность и продемонстрированы результаты применения иммуномодулирующей терапии при ВПЧ-ассоциированных HSIL в сочетании с хирургическим лечением, с целью нормализации рецептивности клеток экто- и эндоцервикса к иммунокомпетентным клеткам в постоперационном периоде.

Согласно дизайну исследования было выделено две группы: группа А (n=30) – получала оперативное лечение в объеме ЭХВЧ-эксцизии или ЭХВЧ-конизации и терапию, включавшую Инозин пранобекс; группа Б (n=30) – получала оперативное лечение в объеме ЭХВЧ-эксцизии или ЭХВЧ-конизации и терапию, включавшую Инозин пранобекс и Азоксимера бромид. Автор демонстрирует, что по результатам контрольного обследования у пациенток, получавших дополнительно к традиционному лечению локальную терапию с Азоксимера бромидом, была зарегистрирована клиническая эффективность: элиминация ВПЧ составила 90% случаев, что на 10% выше аналогичного показателя при традиционной терапии, снизилось рецидивирование цервикального неопластического и воспалительного процессов при диспансерном наблюдении в течение 1 года в 4 раза.

В пятой главе описывается обсуждение полученных результатов в дискуссионной форме, в сопоставлении с данными других авторов. Выстроена логическая цепочка полученных изменений с формированием резюме по полученному фактическому материалу.

Выводы сформулированы чётко и отражают полученные результаты. Практические рекомендации вытекают из выводов.

Список литературы состоит из 103 отечественных источников и 104 зарубежных. Оформление списка литературы соответствует ГОСТу.

Личный вклад соискателя состоит в изучении современных отечественных и зарубежных источников литературы, проведении работы по молекулярно-биологическому и иммуногистохимическому скринингу тематических пациенток, оперативному вмешательству, анализу клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Вклад автора также заключается в разработке доступных для практикующих врачей рекомендаций и успешном внедрении их в лечебные учреждения Екатеринбурга и Свердловской области.

По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, в том числе 9 работ в журналах, включенных в перечень ВАК, получен 1 патент на изобретение («Способ прогнозирования риска прогрессии рецидивирующих цервикальных интраэпителиальных неоплазий низкой степени онкогенного риска, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», регистрационный номер: 2020127844 от 20.08.2020г., патент на изобретение №2748719 от 31.05.2021г.).

Тема диссертации соответствует заявленной специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 3, 4 паспорта специальности. (3. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний. 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных).

Рецензируемая диссертационная работа написана автором единолично, характеризуется внутренним единством структуры, результаты исследования и выводы соответствуют поставленным цели и задачам.

Полученные результаты диссертационной работы используются в практической деятельности ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (г. Екатеринбург), ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН» (г. Екатеринбург), женской консультации ГАУЗ г. Березовский (Свердловская область), включены в учебный процесс

подготовки врачей при постдипломном образовании, аспирантов, а также ординаторов ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ.

Автореферат содержит научные положения, основные результаты, выводы и практические рекомендации, представленные автором в диссертационной работе. Диссертация и автореферат написаны грамотно, вся информация изложена четко и понятно. Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы и автореферата нет.

Вопрос:

- 1) В чем новизна оценки изучаемых Вами рецепторов?
- 2) На 3-м этапе исследования, при проведении лечения женщин с HSIL, Вы используете препарат Азоксимера бромид (известный под торговым названием Полиоксидоний). На чем Вы основывались, назначая данный препарат?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Шмаковой Надежды Александровны «Оптимизация лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Кононовой Ирины Николаевны, доктора медицинских наук, профессора Чистяковой Гузель Нуховны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени, имеющей существенное значение для специальности 3.1.4 - акушерство и гинекология. Диссертация Шмаковой Надежды Александровны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от

21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.)

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства и
гинекологии ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Ольга Павловна Виноградова

Подпись доктора медицинских наук доцента О.П. Виноградовой, **заверяю:**

Ученый секретарь

ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России,

кандидат медицинских наук, доцент



Ю.В. Бочкарева

Пензенский институт усовершенствования врачей - филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России, 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А, тел.:
(8412) 43-58-97, e-mail: info@piuv.ru

« 23 » ноября 2021