

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Крихели

« 03 » 06 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Шмаковой Надежды Александровны на тему: «Оптимизация лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени», представленной

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 14.01.01 - Акушерство и гинекология

#### **Актуальность темы диссертации**

В последнее десятилетие, в период интенсивных организационно-структурных перемен, происходящих в здравоохранении, очевидной становится потребность общества в оптимизации и совершенствовании мероприятий по профилактике злокачественных новообразований, являющихся основной причиной смерти в России, второй причиной смерти в мире.

Реализация соответствующих государственных стратегий и программ субъектов РФ по снижению смертности от онкологических заболеваний

предусматривает разработку и внедрение в рамках национальных программ профилактических программ онкозаболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). По данным Всемирной организации здравоохранения ВПЧ-ассоциированные онкозаболевания составляют около 10% от всех злокачественных новообразований, 1/2 всех онкологических заболеваний у женщин в мире, обусловленных инфекцией, имея такие локализации как шейка матки, прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус, гортань, глотка, вульва. По данным мировых и отечественных исследователей за последние 15 лет имеется значительный рост злокачественных новообразований данных локализаций, особенно рака шейки матки в молодом репродуктивном возрасте, что негативно влияет на демографические показатели. За последние годы в мире и особенно в России наблюдается неуклонный рост и «омолаживание» цервикального рака, что, несомненно, актуализирует проблему выявления и лечения предраковых заболеваний шейки матки.

Известна роль папилломавирусной инфекции в онкотрансформации при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN). Персистирующая ВПЧ – инфекция является основным фактором прогрессирования неопластической трансформации вследствие вирогении, интеграции ДНК ВПЧ в геном клетки на фоне соматических и иммуногенетических предикторов. Именно наличие предикторов способствует возникновению и прогрессированию неоплазии у 11-13% пациенток, а у 33% пациенток даже после проведенного лечения происходит рецидивирование предракового и ракового заболевания.

Диссертационное исследование Шмаковой Надежды Александровны посвящено проблеме, которая является предметом для дискуссий и обсуждений в настоящее время, несмотря на современные методы диагностики и лечения, претерпевающие существенные изменения из года в год. Актуальность данной диссертационной работы обусловлена необходимостью повышения эффективности лечения цервикальных

интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска для профилактики их рецидива.

Вышеизложенное демонстрирует необходимость проведения дальнейшего углубленного поиска предикторов прогрессирования цервикальных неоплазий с последующей оптимизацией их комплексной терапии.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Шмаковой Надежды Александровны «Оптимизация лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

#### **Научная новизна исследования, результатов и выводов**

В результате проведенного исследования расширены представления об особенностях цервико-вагинальной микробиоты в параллели с видовым составом лактобацилл при цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях. 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 цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени. Мультифакторный анализ критериев функциональной активности рецепторов изученных антител при ВПЧ-инфекции продемонстрировал зависимость степени цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений 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 плоскоклеточных 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 цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени на основании прогноза развития заболевания.

Научные выводы имеют практическую ценность, заключающуюся в том, что они способствуют повышению эффективности лечения цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени для профилактики рецидива неоплазии.

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

Достоверность и обоснованность проведенного научного исследования обусловлена комплексным подходом, адекватностью методов исследования

её цели и задачам. Результаты диссертации по изучаемой проблеме можно квалифицировать как новое решение задачи, имеющей значимость для снижения риска цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени.

Полученные результаты исследования, вытекающие выводы, и практические рекомендации подтверждены детальным анализом данных комплексного обследования 120 и лечения 60 пациенток с цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями.

Полученные в результате проведенного исследования данные визуализировались с использованием таблицы Microsoft Excel 2010 («Microsoft Corporation», США). Математико-статистическую обработку результатов исследования проводили согласно современным требованиям с помощью стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, STATISTICA for Windows 10). Данные были представлены методами описательной статистики. Значения количественные представлены средним отклонением ( $M \pm SD$ ). Достоверность выявленных различий двух групп подвергалась оценке по критерию Колмогорова-Смирнова. Значимость различий для количественных признаков определялась с помощью непараметрического критерия медиан (Me). Для качественных признаков составлялись четырехпольные таблицы сопряженности, значимость различий частот оценивалось с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, для выборок малых размеров (менее 5), применялся двухсторонний точный критерий Фишера (F). Статистически значимыми принимались различия при  $p \leq 0,05$ . При множественных сравнениях групп использовалась поправка Бонферрони. Оценка выявленных связей определялась по коэффициенту корреляции Спирмена с учетом средней ( $0,7 \geq r \geq 0,5$ ) и высокой ( $r \geq 0,7$ ) степенями. Для оценки связи между патологическим воздействием и вероятностью развития заболевания рассчитывался показатель относительного риска (relativerisk, RR). Для разработки математической модели прогноза использовался дискриминантный анализ.

Выводы соответствуют поставленным цели и задачам исследования, являются убедительными и достоверными. Практические рекомендации сформулированы ясно и четко, что позволяет их использовать в практической медицине.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Полученные в ходе исследования результаты диссертационной работы Шмаковой Надежды Александровны, представляют ценную информацию для здравоохранения и науки. Полученные данные демонстрируют эффективность оценки цервико-вагинальной микробиоты в параллели с видовым составом лактобацилл, иммуногистохимическое исследование цервикобиоптатов для определения дифференцированного подхода к тактике терапии цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений.

Целесообразность применения, наряду с оперативным лечением, иммуномодулирующей терапии и препаратов, оказывающих локальное антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, позволяет оптимизировать лечение, избежать развития постоперативных рецидивирующих процессов цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени.

### **Личный вклад автора**

Автором изучены современные отечественные и зарубежные источники литературы. Диссертантом лично проведена работа по молекулярно-биологическому и иммуногистохимическому скринингу тематических пациенток, оперативному вмешательству, анализу клинико-лабораторных и инструментальных исследований; статистической обработке полученных данных и анализу результатов исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Результаты диссертации могут быть применены в работе женских консультаций, в процессе преподавания в медицинских ВУЗах, в учебно-

научной деятельности кафедр, которые реализуют программы послевузовской подготовки.

Результаты проведенного диссертационного исследования нашли применение и внедрены в работу ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург), ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН» (г. Екатеринбург), женской консультации ГАУЗ г. Березовский (Свердловская область). Материалы научно-исследовательской работы включены в учебный процесс подготовки врачей при постдипломном образовании, аспирантов, а также ординаторов ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 9 - в рецензируемых, рекомендуемых ВАК Минобрнауки, 1 патент на изобретение, 5 работ опубликованы в материалах конференций и форумов.

### **Содержания и оформление диссертации**

Диссертация отличается научным стилем, логичностью изложения и структурированностью материала. Стратегия диссертационного исследования выбрана правильно. Содержание диссертации и публикации отражают разработанные идеи и выводы.

Диссертация изложена на 142 страницах печатного текста, состоит из 5 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы. Иллюстративный материал представлен 15 рисунками и 37 таблицами.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, в полном объеме раскрывает проблему цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений на современном уровне. Использовано большое количество литературных источников.

Во второй главе дается общая клинико-anamnestическая характеристика контингента, материалов и методов исследования, приводятся таблицы ко всем необходимым данным.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. Проанализированы результаты молекулярно-биологического,

микробиологического, кольпоскопического, иммуногистохимического исследований. Автором выявлены особенности цервико-вагинального микробиоценоза, иммуногистохимической реакции в цервикальном эпителии. Описан метод прогнозирования риска прогрессии рецидивирующих цервикальных интраэпителиальных неоплазий низкой степени, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Выявлено наличие корреляционных связей между цервико-вагинальным дисбиозом и HSIL, и долей клеток экспрессирующих рецепторы CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF в цервикальном эпителии.

В четвертой главе обоснована необходимость применения, наряду с оперативным лечением, иммуномодулирующей терапии и препаратов, оказывающих локальное антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, с целью нормализации рецептивности клеток экто- и эндоцервикса к иммунокомпетентным клеткам при ВПЧ-ассоциированных HSIL.

В пятой главе представлен анализ и обсуждение полученных результатов, оценка их с позиции клинициста. Данные изложены в виде дискуссии со ссылками на достаточное количество литературных источников.

Список литературы включает 207 источников, из которых 103 отечественных и 104 зарубежных.

Содержание диссертационного исследования полностью отражено в автореферате, включает все требуемые разделы, в том числе актуальность, материалы и методы исследования, результаты, выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации. Существенных замечаний по содержанию, оформлению диссертации и автореферата нет.

### **Заключение**

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, доцента 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 14.01.01 – Акушерство и гинекологии.

Отзыв обсужден на заседании федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от «02» июня 2021 г.).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Доктор медицинских наук, профессор  
14.01.01 - «Акушерство и гинекология»

  
Манухин Игорь Борисович

Подпись д.м.н., профессора И.Б. Манухина «заверяю»

**Ученый секретарь**

д.м.н., профессор МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
127994, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1  
Тел.: 8 (495) 609-67-00, E-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)