

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертационную работу Боровикова Игоря Олеговича
«Дифференцированный подход к профилактике и лечению
ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных
интраэпителиальных неоплазий», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 –
акушерство и гинекология**

Актуальность диссертационной работы. Рак шейки матки является вторым по частоте среди всех онкологических заболеваний у женщин. Возникновению рак предшествует длительное поражение эпителия шейки матки вирусом папилломы человека, реализующееся в цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН). В официальной медицинской статистике в Российской Федерации эта патология не учитывается, а регистрируются только раковые поражения, поэтому реально оценить эффективность профилактических мероприятий не представляется возможным. Доказательных данных об эффективности противовирусной терапии в отечественной и международной литературе нет, но ведётся непрерывный поиск способов ликвидации ВПЧ еще до вступления его в интегративную фазу своего развития, чтобы прервать патологическую цепочку ещё до развития ЦИН или на самых ранних её стадиях.

Установлено, что при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях частота идентификации вируса папилломы человека составляет 85% [Н.И. Кондриков, 2008; В.Н. Прилепская, 2011; С.И. Роговская, 2016]. По данным многочисленных исследований персистирующая папилломавирусная инфекция (ПВИ) приводит к развитию воспалительного процесса во влагалище и шейке матки, поскольку экспрессирующийся высокоонкогенными типами ВПЧ онкобелок E7, считающийся общепризнанным специфическим опухолевым

маркером в тканях шейки матки, вызывает иммуносупрессию на местном уровне при переходе вируса в стадию интегративной инфекции [В.Ф. Долгушина, А.Н. Ахматова и соавт., 2010; И.А. Априхина и соавт., 2012; Л.Д. Кунцевич, Е.В. Шibaева и соавт., 2010; А.В. Молочков, 2010; Bosch F., Lorincz A., Munoz N. et al., 2012]. При этом невозможно предугадать выраженность реакций системы иммунологического ответа, поскольку ключевые изменения происходят локально и в различные сроки [Г.Н. Минкина, В.С. Калинина и соавт., 2011; Stern P., 2015]. ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям вне зависимости от их локализации [С.И. Роговская, 2016; В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева и соавт., 2009]. В промежуточном слое многослойного плоского эпителия шейки матки ВПЧ способен персистировать достаточно долго, что дает большое количество рецидивов заболевания, рост числа субклинических форм [Schafer Z., Brugge J., 2007]. Прогрессирование неоплазии высокой степени происходит у каждой третьей пациентки, что приводит в 12% случаев к развитию рака шейки матки [Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова, 2010; Doorbar J., 2015]. Изменения местного иммунитета, сопровождающие развитие дисбиотических процессов в шейке матки, способствующие реализации генитальных вирусных инфекций, вызывают трудности лечения хронически протекающих инфекционных процессов в шейке матки, приводящих к рецидивированию и прогрессированию цервикальных неоплазий [Clifford G., Rana R., Franceschi S. et al., 2015]. Несмотря на появление в последнее время значительного количества деструктивных методов терапии ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, эффективное лечение данного заболевания остается проблематичным в связи с частым рецидивированием и переходом в более тяжелые формы. При этом особое значение заслуживают латентные формы ПВИ и цервикальные интраэпителиальные неоплазии легкой и средней степени (CIN), как наиболее часто встречающиеся формы CIN, и наиболее перспективные в плане

консервативной терапии. Анализ данных литературы показывает, что рост заболеваемости ПВИ связан с целым рядом причин, среди которых немаловажное значение имеет нарушения системного, а в большей части местного иммунитета уrogenитальной зоны, оксидативным сдвигам, которые ведут к изменению нормальной микрофлоры влагалища и, в последующем, к клинической реализации папилломавирусной инфекции [С.И. Роговская, 2016; М.А. Твердикова, 2014; Geiger A., Foxman B., 2014].

Особые дискуссии в настоящее время вызывают пациентки с бессимптомным носительством вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (так называемые латентные формы папилломавирусной инфекции), что связано с разнообразием подходов к их ведению (от пассивного наблюдения до активного применения противовирусных, иммуномодулирующих препаратов и даже деструктивных методов лечения). В терапии цервикальных неоплазий также отсутствуют единые принципы терапии, подбор противовирусных, иммуномодулирующих препаратов, различных антиоксидантов и т.д. проводится в основном эмпирически, без учета патогенетических особенностей течения неопластических процессов, что связано с ограниченностью представлений о нарушениях гомеостаза в цервиковагинальной зоне при папилломавирусном поражении.

Таким образом, актуальность изучения патогенеза и разработки комплексной диагностики и терапии латентных форм ПВИ и различных степеней CIN с учетом иммунных, цитобиохимических, гормональных и оксидативных дисфункций не вызывает сомнений. В этой связи патогенетическая терапия должна быть основана на применении препаратов, направленных на восстановление противовирусного иммунитета, усиление системы антиокислительной защиты с целью инактивации свободнорадикальных повреждающих агентов и уменьшение проявлений воспалительной реакции. Создание индивидуального подхода к иммуотропной

терапии при цервикальных неоплазиях требует разработки новых, клинически эффективных способов введения препаратов, обеспечивающих торможение репликации вируса, достижение выраженного противовоспалительного действия, устранение влияния эндогенных повреждающих агентов и восстановления иммунной реакции.

Целью настоящего исследования автор ставит снижение возможности реализации неопластических процессов при латентных формах папилломавирусной инфекции и повышение эффективности терапии ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести путем разработки дифференцированного алгоритма менеджмента данной патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором на достаточно высоком научном уровне используются различные подходы и методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций, изучаются и критически анализируются известные достижения и теоретические положения других авторов по вопросам профилактики и лечения ассоциированной с вирусом папилломы человека патологией шейки матки. Диссертационная работа основана на изучении достаточного клинического материала - 410 женщин (90 - латентные формы папилломавирусной инфекции и 320 – цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой и средней степени) с использованием современных клинико-лабораторных методов исследования. Объемы выборок являются репрезентативными, группы сформированы рандомизировано.

Список использованной литературы содержит 367 наименования (165 отечественных и 202 иностранных авторов). Выводы и результаты, полученные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как опираются на результаты анализа обширного статистического материала и существующую теоретико-методологическую базу. Автореферат и 86 опубликованных научных работ (в

том числе 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК) полностью отражают содержание выполненных исследований.

Оценка новизны и достоверности

Научная новизна работы сводится к патогенетическому обоснованию коррекции изученных изменений гомеостаза цервикальной зоны при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, что подтверждается более высокой клинической эффективностью по сравнению с традиционными методами терапии. Сформированы оптимальные критерии диагностики, включающие вирусологическое исследование (ПЦР ВКР), жидкостную цитологию, кольпоскопию, коэкспрессию маркеров неоплазии женщин с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Разработаны методы профилактической терапии латентных форм папилломавирусной инфекции и методы лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени тяжести.

Особенно интересна, как с теоретической, так и с практической точки зрения, проведенное автором комплексное эпидемиологическое исследование носительства папилломавирусной инфекции и патологии шейки матки, ассоциированной с ней в Краснодарском крае, что позволило не только систематизировать полученные данные и составить прогноз развития ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в данном регионе, но также составить индивидуальные прогностические таблицы риска перехода латентных форм папилломавирусной инфекции в цервикальную неоплазию.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты расширяют представления о механизмах развития неопластических процессов в шейке матки при ВПЧ-инфицировании и вносят существенный вклад в понимание патогенетических аспектов развития цервикального рака. Результаты этой работы уже внедрены в систему

здравоохранения в Краснодарском крае. Предложенные алгоритмы ведения пациенток, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска, позволили повысить эффективность профилактической терапии латентных форм папилломавирусной инфекции в 1,8 раз (по критерию риска реализации неопластических процессов в CIN за пятилетний срок мониторинга) и во столько же (по критериям снижения клинически значимой вирусной нагрузки ВПЧ ВКР). Эффективность лечения цервикальных неоплазий легкой и средней степени выросла, по критериям нормализации кольпоскопической картины на 45,1% (CIN I) и 41,6% (CIN II), по критериям снижения вирусной нагрузки - в 3,6 (CIN I) и 8,3 раза (CIN II).

Оценка языка и стиля диссертации.

Диссертация И.О. Боровикова изложена на 287 страницах машинописного текста и представляет собой рукопись, оформленную по общепринятой схеме. Она включает разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Практические рекомендации», «Список литературы». Главы диссертационной работы логично построены, отличаются последовательностью и лаконичностью изложения. Иллюстративный материал, представленный в 41 таблицах, 107 рисунках и 4 схемах наглядно отражает качество проведенных исследований.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В тексте диссертации имеются стилистические и оформительские погрешности, которых не лишена любая творческая работа. Однако, несмотря на положительную оценку диссертационной работы, имеется ряд уточняющих вопросов:

1. Почему в Краснодарском крае при проведении мониторинга ЦИН и инфицирования ВПЧ, выявлении ЦИН преимущественно 1 степени столь высоки показатели заболеваемости раком шейки матки? Это говорит о неправильной тактике практических врачей или есть другие причины?

2. Каковы морфологические признаки железистой псевдоэрозии и к какой нозологической форме патологии шейки матки по МКБ10 это относится?
3. Каким образом миома матки, эндометриоз и метаболический синдром "создают благоприятные условия для инвазии вируса..."? Может быть эти женщины просто были старше, ведь и ЦИН 2 чаще обнаруживалась у женщин более старшего возраста? Была ли корреляция ЦИН с частотой встречаемости этих заболеваний?
4. Была ли в когорте обследованных женщин зависимость между числом беременностей, использованием контрацепции и развитием ЦИН?
5. Разрабатывалась ли или планируется разработка компьютерной программы для подсчёта диагностических критериев? Проводилась ли оценка правильности прогноза на клинических случаях ретроспективно?

Заключение

Таким образом, диссертация Боровикова Игоря Олеговича «Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий», выполненная по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы – совершенствование профилактики и терапии ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий, имеющая важное медико-профилактическое и социально-экономическое значение, внедрение которой вносит значительный вклад в развитие страны, что соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент,

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Анатольевна

Обоскалова Татьяна

Подпись официального оппонента заверяю

Начальник Управления кадрами

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



В. Д. Петренюк

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Боровикова Игоря Олеговича на тему: «Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий» на соискание ученой степени доктора наук по специальности 14.01.01. - акушерство и гинекология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Адрес организации	620028, Россия, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
Контактный телефон (с кодом)	+7 (343) 214-86-71
Адрес электронной почты	usma@usma.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Кутепов Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ
Сведения о составителе отзыва	Обоскалова Татьяна Анатольевна, д.м.н., доцент
Основные работы	- Способ лечения ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий II-III степени / Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Ворошилина Е.С. патент на изобретение RUS 2585423 10.03.2015 - Значение противовирусной иммуномодулирующей терапии в улучшении исходов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки / Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Гизингер О.А., Ворошилина

Е.С. // Акушерство и гинекология. 2015. № 8. С. 119-123.

- Модель формирования профессиональных компетенций в обучающих программах врачей-специалистов по патологии шейки матки / Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Плотко Е.Э., Ворошилина Е.С., Локшин С.Л. // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015. № 4 (55). С. 11-15.

- Коррекция анаэробных дисбиозов влагалища у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В. // Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С. 87-90.

- Значение иммуномодулирующей терапии (применение вагинальных суппозиторий) в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных неоплазий / Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С., Перцова Ю.В. // Гинекология. 2014. Т. 16. № 5. С. 40-43.

- Способ лечения ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий I степени с использованием кавитированного раствора иммунофана / Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Глухов Е.Ю., Ворошилина Е.С. патент на изобретение RUS 2565846 22.11.2013

- Эффективность противовирусной терапии при комплексном лечении больных ВПЧ-ассоциированных цервикальными неоплазиями / Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Кучеров В.А., Багаева М.И. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13. № 1. С. 70-72.

Заведующий кафедрой

акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ

д.м.н., доцент



Т.А. Обоскалова