

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Боровикова Игоря Олеговича

на тему: «Дифференцированный подход к профилактике и лечению

ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных

интраэпителиальных неоплазий», по специальности 14.01.01 – акушерство и

гинекология на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность темы исследования, ее связь с планами медицинских отраслей науки и народного хозяйства

Высокая распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) в виде цервикальных интраэпителиальных дисплазий (CIN) у женщин, с частое рецидивирование, возможность малигнизации, низкая эффективность терапии, а также отсутствие четких представлений о механизмах реализации обусловленного вирусом папилломы человека (ВПЧ) патологического процесса в шейке матки, его перехода в более тяжелую стадию и факторах, способствующих этому делают тему диссертационного исследования И.О. Боровикова весьма актуальной [С.И. Роговская, 2017; В.Н. Прилепская, 2015; И.Б. Манухин, 2016; О.В. Лазарева, 2015; Castle P. et al., 2016].

К сожалению, первичная профилактика заражения вирусом папилломы человека находится в России на недостаточном уровне, что обусловлено, в-первых, низкой осведомленностью населения о проблемах рака шейки матки, так и дороговизной самой вакцины, что продемонстрировано автором данной диссертации на примере Краснодарского края. Вторичной профилактикой рака шейки матки в настоящее время является своевременная диагностика и лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени на как можно более ранних стадиях [Г.Н. Минкина, И.Б. Манухин, 2015; Bosch F., Lorincz A., 2015; Munoz N. et al., 2014]. Несмотря на наличие определенного количества информации по патогенезу и диагностики при латентных формах и манифестирующей в виде цервикальных неоплазий папилломавирусной инфекции, а также многочисленных попыток увеличения эффективности

лечения путем применения различных вариантов деструктивной, противовирусной и иммуномодулирующей терапии, излеченность при ВПЧ-ассоциированных CIN достигает не более 50-60% [Ю.Н. Пономарева, И.Б. Манухин, 2016; С.И. Роговская, 2016; О.В. Лазарева, 2014; Stoler M. et al., 2015]. При этом профилактика перехода бессимптомного носительства вируса папилломы человека и терапия внутриэпителиального поражения шейки матки легкой и средней степени заслужила наибольшее количество вопросов в связи с трудностями дифференцировки и отсутствием единого подхода к ведению данных пациенток [И.А. Аполихина, 2015; Н.Ю. Мелехова, 2013; Cox J., Lorincz A. et al., 2015]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых аспектов патогенеза реализации неопластического процесса в шейке матки при инфицировании вирусом папилломы человека, переходом цервикальных неоплазий в более тяжелую стадию с разработкой комплексных методов профилактики и лечения данного заболевания. Это и побудило автора поставить перед собой ЦЕЛЬ: снижение риска развития 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. Отсутствие в литературе не только работ подобного рода, но и подобной постановки вопроса определяют актуальность темы.

Для достижения указанной цели исследование проводилось в 5 этапов. На первом этапе проведен эпидемиологический анализ инфицированности вирусом папилломы человека и заболеваемости ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки в Краснодарском крае в динамике и особенности территориального распространения этой патологии с помощью метода картографирования. На втором этапе пациенткам с латентными формами ПВИ (90 человек) и больных CIN I-II (320 женщин) проведено клиническое, кольпоскопическое, цитогистологическое и микробиологическое исследование. На третьем этапе всем пациенткам проведено комплексное

исследование (вагинальной микрофлоры, кольпоскопия, ВПЧ-типирование, ПЦР - E7, p16INK4a, Ki-67, метаболиты эстрогенов, цитологическое, гистологическое, иммунологическое и цитобиохимическое обследование). Для оценки прогноза развития CIN на фоне ВПЧ-инфицирования была разработана диагностическая таблица, позволяющая определить прогноз перехода латентных форм ПВИ в CIN. На основании полученных результатов разработано профилактическое лечение латентных форм ПВИ и комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных CIN, и на четвертом и пятом этапах проведено сравнительное, с оценкой эффективности, лечение пациенток исследуемых групп. Методы исследования, использованные автором вполне информативны, соответствуют поставленной цели и вытекающим из нее задачам.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Полученные результаты тщательно проанализированы и документированы в виде текстового описания, цифровых таблиц и рисунков. Никаких претензий не имеется к статистической обработке результатов, которая проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев и корреляционного анализа.

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

В диссертационной работе Боровикова Игоря Олеговича впервые проанализирована эпидемиология латентных форм папилломавирусной инфекции и цервикальных неоплазий различной степени тяжести в Краснодарском крае с картографическим анализом их распределения, оценкой динамических изменений и составлением математического прогноза дальнейшего их распространения. Это способствовало систематизации основных факторов риска и созданию математических прогностических таблиц возможности перехода бессимптомного вирусоносительства в CIN.

Определено значение изменений гомеостаза цервикальной зоны (микробиоты, иммунитета, оксидативного, цитобиохимического статуса,

молекулярно-биологических маркеров) в патогенезе развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний и выработаны оптимальные критерии диагностики и методы профилактической терапии латентных форм папилломавирусной инфекции с местным применением препаратов, содержащих глицирризиновую и липотейхоевую кислоты и лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени тяжести с применением цитокинотерапии (рекомбинантный интерлейкин-2). Вышеперечисленное позволило создать алгоритм менеджмента данной патологии, который позволил повысить эффективность ее диагностики и терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Автором расширены представления о патогенетических механизмах развития патологии шейки матки при инфицировании вирусом папилломы человека.

Результаты данной диссертационной работы внедрены в систему организации помощи пациенткам, инфицированным ВПЧ высокого канцерогенного риска и больным цервикальными интраэпителиальными неоплазиями в г. Краснодаре и Краснодарском крае.

Практическая значимость работы заключается в том, что в результате внедрения предложенных алгоритмов менеджмента зарегистрировано повышение эффективности профилактической терапии латентных форм ПВИ в 1,8 раз (по критерию риска реализации неопластических процессов в CIN за пятилетний срок мониторинга) и в 1,8 раз (по критериям снижения клинически значимой вирусной нагрузки ВПЧ ВКР). Повышение эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой и средней степени составило, по критериям нормализации кольпоскопической картины в течение годичного мониторинга на 45,1% (CIN I) и 41,6% (CIN II), по критериям снижения клинически значимой вирусной нагрузки - в 3,6 (CIN I) и 8,3 раза (CIN II), снизить частоту рецидивов

заболевания на 23,1% (CIN I-II), в 82,9% случаев избежать применения деструктивных методов воздействия на шейку матки (для CIN I).

Достоверность и обоснованность научных выводов

Представленная работа основана на изучении большого клинического материала - 410 женщин (90 - латентные формы ПВИ и 320 - CIN I-II) с использованием современных клинических, микробиологических, иммунологических, цитологических и биохимических методов исследования. Объемы выборок являются репрезентативными, группы сформированы рандомизировано.

Достоверность результатов работы обеспечивается адекватными статистическими исследованиями и подтверждается первичным материалом – выписками из амбулаторных карт, индивидуальными картами обследования больных, журналами регистрации анализов, протоколами кольпоскопии. Основные научные положения и выводы логически вытекают из содержания диссертации. Рекомендации научно обоснованы и практически важны.

Автореферат и 86 опубликованных научных работ (в том числе 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК) полностью отражают содержание выполненных исследований.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Боровикова И.О. выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ 7.0.11-2011, изложена на 287 страницах машинописного текста. Библиографический указатель включает 367 источников литературы, преимущественно на иностранном языке. Построена работа по классическому принципу и включает в себя введение, главы материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Фактический материал, отраженный диссертантом в 41 таблицах, 107 рисунках и 4 схемах наглядно иллюстрирует вполне достаточный объем и качество проведенных исследований.

Обзор литературы представлен по проблемному принципу и соответствует теме диссертации. Обращает внимание, что подробно изучена рассматриваемая проблема, а именно патогенетические особенности неопластических процессов при инфицировании вирусом папилломы человека. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Глава вторая посвящена характеристике обследованных женщин и методам исследования. В данной главе автором подробно описывается дизайн проведенного исследования, дается общая характеристика клинического материала и методы клинико-лабораторного и инструментального обследования пациенток. Также дается обоснование предлагаемых методов терапии в исследуемых группах пациенток.

Глава третья, отражающая результаты собственных исследований, начинается с подробного эпидемиологического анализа распространенности ассоциированной с вирусом папилломы человека патологией на территории Краснодарского края с картографированием по районам, оценкой предрасполагающих факторов, микробиологической характеристикой данных пациенток, что позволило создать пятилетний прогноз распространения ПВИ в данной регионе. Кроме того, основное место в данной главе составляет формирование исследовательской когорты женщин с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями легкой и средней степени (всего 410 пациенток), которым было проведено комплексное исследование, подробно изложенное во второй главе. Данное обследование позволило выявить до этого недостаточно исследованные особенности патогенеза перехода латентных форм папилломавирусной инфекции в цервикальную интраэпителиальную неоплазию, а также утяжелению процесса. На основании новых данных автором предложен алгоритм ведения женщин, инфицированных вирусом папилломы человека, с расчетом диагностических

коэффициентов риска неоплазии и дифференцированной терапией с оценкой ее клинической эффективности.

В главе четвертой представлены и обобщены полученные результаты. Выводы логически вытекают из поставленных задач исследования. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются клинически значимыми для использования в повседневной клинической практике.

Во всех фрагментах работы проведен логический анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Незначительные стилистические погрешности не снижают общей значимости проведенного исследования и полученным материалов. В тоже время, не умаляя ценности рецензируемой диссертации, считаю возможным задать несколько вопросов, на которые желательно получить соответствующие пояснения автора:

1. Вы изучали распространенность ВПЧ-поражения шейки матки в Краснодарском крае и у вас получилось, что больше половины территории края относится к группе повышенного риска. С чем это может быть связано – климат, экология или социальные факторы?
2. Почему Вы решили, что латентные формы папилломавирусной инфекции и даже CIN I обязательно необходимо лечить? Ведь существует достаточное количество рекомендаций по активному наблюдению данной патологии?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы учреждений, где их целесообразно внедрять

Полученные результаты диссертационной работы должны послужить основой для дальнейшего научного поиска. Практические рекомендации уже используются в работе Перинатального центра ГБУЗ ККБ №2, Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ, МБУЗ Роддом г. Краснодара, при обучении студентов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов и заслуживают дальнейшего внедрения в практическом здравоохранении.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и могут быть рекомендованы к использованию в других ВУЗах.

Заключение

Диссертационная работа Боровикова Игоря Олеговича на тему: «Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалифицированным трудом, в котором решается актуальная проблема акушерства и гинекологии - профилактика рака шейки матки, которое можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное социально-экономическое значение. По актуальности, глубине, объему проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертация Боровикова И.О. соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ (в редакции от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Ведущий научный сотрудник отделения

гинекологической эндокринологии

ГБУЗ МО «Московский областной

научно-исследовательский

институт акушерства и гинекологии»,

доктор медицинских наук _____

Н.В. Зароченцева

Подпись д.м.н. Н.В. Зароченцевой заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московский

Областной НИИ акушерства и гинекологии»,

кандидат медицинских наук _____



И.Г. Никольская

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	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
Сокращенное наименование организации	ГБУЗ МО МОНИИАГ
Адрес организации	101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а
Контактный телефон (с кодом)	+7 (495) 011-00-42
Адрес электронной почты	guzmoniiag@gmail.com
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Петрухин Василий Алексеевич, д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации
Сведения о составителе отзыва	Зароченцева Нина Викторовна, д.м.н.
Основные работы	<p>- Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления) / Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В., Кещьян Л.В., Лазарева И.Н. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 2. С. 30-36.</p> <p>- Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области / Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Тамазян Г.В., Гридчик А.Л., Булычева Е.С. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 3. С. 9-14.</p> <p>- Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области / Краснопольский</p>

В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Тамазян Г.В., Гридчик А.Л. // Альманах клинической медицины. 2015. № 37. С. 105-110.

- Папилломавирусная инфекция в системе мать-плацента-плод и у новорожденного / Милованов А.П., Малиновская В.В., Зароченцева Н.В., Чистяков М.А., Фокина Т.В., Расстригина И.М., Микаелян А.В. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. № 3 (15). С. 52-58.

- Особенности иммунокорригирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией / Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Торшина З.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 3. С. 57-63.

- Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний у девочек-подростков Московской области / Белая Ю.М., Зароченцева Н.В. // Актуальная биотехнология. 2014. № 3 (10). С. 53.

- Возможности применения препарата аллокин-альфа у больных цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени / Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С., Джиджихия Л.К., Метелева Е.А., Барина И.В., Демина О.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13. № 5. С. 95-98.

- Достижения и перспективы в профилактике рака шейки матки в России / Намазова-Баранова Л.С., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Зароченцева Н.В., Галицкая М.Г. // Москва, 2012.

Ведущий научный сотрудник отделения

гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ,

профессор кафедры акушерства и гинекологии

ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,

д.м.н., _____

 Н.В. Зароченцева