





Роговская, 2016; Е.М. Аксель, 2015; Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева, 2016]. Динамика прироста заболеваемости за последние 10 лет составила 24%. По предположительным подсчетам, к 2020 г. ожидаемый прирост заболеваемости раком шейки матки составит более 40%.

Благодаря пристальному вниманию Всемирной организации здравоохранения к проблеме распространенности рака шейки матки в настоящее время широко внедрены скрининговые программы, направленные на раннее выявление предраковых заболеваний и преклинических форм рака шейки матки [Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, 2015]. Согласно представлениям современной науки, развитие дисплазии шейки матки как первой ступени формирования злокачественной опухоли имеет вирусную природу. Основным вирусом в патогенезе дисплазии является ВПЧ высокой степени онкогенного риска (в большинстве случаев 16 и 18 типов). При проведении генетических проб в 50–80% образцов шейки матки с наличием изменений, характерных для умеренной и тяжелой дисплазии (HSIL), выявляется ДНК ВПЧ высокоонкогенного риска [Ю.И. Подистов, К.П. Лактионов и др., 2016; De Vuyst H., Clifford G. et al, 2016]. Вирус папилломы человека воздействует на уровне базального слоя эпителия, в котором наиболее активно происходит деление клеток. В клетках ВПЧ проходит все этапы продуктивной инфекции, вызывая специфические цитоплазматические изменения. В дальнейшем под действием иммунной системы может происходить полная элиминация вируса из организма. В случае длительной персистенции ДНК вируса встраивается в клеточный геном с последующей поэтапной трансформацией эпителия вплоть до формирования раковых клеток [В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек, 2015; Chung S., Wiedmeyer K., Shai A. et al., 2014]. Носительство ВПЧ свидетельствует о повышенном риске развития диспластических процессов эпителия шейки матки, а не о самом злокачественном процессе и не является пожизненным. Основной путь передачи генитального вируса – половой контакт. По данным статистики, в Европе сексуально активные женщины до 30 лет в 60–80%



случаев являются носителями ВПЧ, однако к 50 годам происходит спад инфицированности, частота которой достигает в дальнейшем не более 5%, что свидетельствует о большом количестве случаев элиминации вируса из организма благодаря проводимой терапии или деятельности естественной иммунной системы [С.И. Черныш, Н.Р. Сафронникова, 2016; De Vuyst H., Clifford G. et al, 2016]. В арсенале современной медицины не существует патогенетической терапии, направленной исключительно на элиминацию ВПЧ. Лечебная тактика сводится к борьбе с последствиями персистенции вируса, такими как диспластические изменения эпителия шейки матки. В составе комплексного лечения определенной эффективностью обладают системные противовирусные и иммуномодулирующие препараты, позволяющие повысить частоту элиминации вируса из организма и снизить количество рецидивов дисплазии шейки матки на фоне носительства ВПЧ. Но при этом, ни одним из существующих медикаментозных средств не удалось добиться полной элиминации вируса папилломы человека. Таким образом, создание алгоритмов менеджмента пациенток с бессимптомным носительством ВПЧ, а также с ассоциированными с папилломавирусной инфекцией цервикальными интраэпителиальными неоплазиями позволит добиться стойкого терапевтического эффекта в борьбе с предраковыми поражениями шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ высокоонкогенных типов.

Целью настоящего исследования автор ставит 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.

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



В диссертационной работе Игоря Олеговича Боровикова впервые проведен анализ эпидемиологии инфицированности ВПЧ и CIN в Краснодарском крае с картографическим анализом распределения данной патологии и оценкой динамических изменений, что позволило разработать математический прогноз дальнейшего их распространения; систематизированы основные факторы, способствующие реализации ВПЧ-инфекции в цервикальную неоплазию и созданы диагностические коэффициенты с прогнозом перехода бессимптомного вирусонительства в CIN; дифференцировано, в зависимости от степени поражения, выявлены особенности гомеостаза, цервикальной зоны; определено значение изменений микробиоты слизистой цервикагинальной зоны в патогенезе развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний и выработаны методы ее коррекции; расширены представления о патогенезе ПВИ; сформированы оптимальные критерии диагностики ПВИ, включающие вирусологическое исследование (ПЦР ВПЧ ВКР), жидкостную цитологию, кольпоскопию, коэкспрессию маркеров неоплазии (онкопротейн E7, p16ink4 $\alpha$  и Ki-67); разработаны и внедрены в практику методы профилактической терапии латентных форм папилломавирусной инфекции и методы лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени тяжести; создан алгоритм менеджмента данной патологии, позволивший повысить эффективность ее диагностики и терапии

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

Автором существенно расширены представления о роли нарушений иммунного, оксидативного статуса, состояния микробиоты цервикальной зоны на фоне наличия молекулярно-генетических маркеров адгезии, пролиферации и экспрессии ВПЧ в патогенезе развития неопластических процессов в шейке матки, которые позволили разработать оптимальные подходы ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки.



Практическая значимость работы заключается в том, что в результате внедрения алгоритмов менеджмента пациенток с латентными формами ПВИ позволило повысить эффективность профилактической терапии 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), а внедрение алгоритмов менеджмента больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой и средней степени позволило повысить эффективность лечения по критериям нормализации кольпоскопической картины в течение годовичного 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).

Результаты данной диссертационной работы внедрены в систему медицинских учреждений в г. Краснодаре и Краснодарском крае.

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

### **Достоверность и обоснованность научных выводов**

Представленная работа основана на изучении достаточного клинического материала - 90 пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции, и 320 больных женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I и II степени 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, журналами регистрации анализов, протоколами кольпоскопии, цитологическими и гистологическими заключениями. Основные научные положения и выводы логически вытекают из содержания диссертации. Рекомендации научно обоснованы и практически важны.

Диссертация изложена в классическом формате, стилистически и литературно грамотно на 288 страницах машинописного текста. Фактический материал, отраженный диссертантом в 41 таблицах и 107 рисунках и 4 схемах наглядно иллюстрирует вполне достаточный объем и качество проведенных исследований. Указатель литературы включает 165 отечественных и 202 иностранного авторов. Во всех фрагментах работы проведен логический анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Стил и манера изложения материала свидетельствует об эрудиции автора и свободном ориентировании в специальности.

### **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. В предложенной работе речь идет о вторичной профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Занимались ли вы первичной профилактикой данного заболевания? И если да, то какие усилия вы в этом предпринимали?

2. В исследовании было представлено обследование пациенток с оценкой клинико-кольпоскопического индекса и модифицированного кольпоскопического индекса Рейда. Вы предлагаете использовать сразу оба индекса? Не перегружает ли это работу и не стоит ли выбрать только наиболее информативный по Вашему мнению индекс?



3. Выявленные нарушения иммунного статуса при ВПЧ-инфекции предшествуют манифестации онкологического процесса или они индуцированы вирусом? Отсюда вопрос о необходимости повторных курсов реабилитации или же следует ограничиться предлагаемой терапией?

### **Конкретные рекомендации по исследованию результатов и выводов диссертации**

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 г. Краснодара, при обучении студентов, 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 «Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий», выполненная по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология, является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалифицированным трудом, в которой автор решает актуальную научную проблему акушерства и гинекологии - профилактика рака шейки матки, что можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное социально-экономическое значение. По актуальности, глубине, объему проведенных исследований и научно-практической значимости диссертация Боровикова И.О. соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ (в редакции от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор достоин присуждения ученой степени



доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекологи.

Диссертация Боровикова И.О. на тему: «Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий», а также отзыв обсужден на методическом совещании кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

протокол № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор \_\_\_\_\_ Доброхотова Ю.Э.

(шифр специальности: 14.01.01. - акушерство и гинекология)

Раб.тел.: 8(499)237-40-33; E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Адрес организации: 117997, Российская федерация, г. Москва, ул.

Островитянова, д. 1, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

тел.: 8(495)434-14-22; E-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись д.м.н., профессора Доброхотовой Ю.Э. «заверяю»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук,

доцент \_\_\_\_\_ Милушкина Ольга Юрьевна





### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**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 "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес организации	117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Контактный телефон (с кодом)	+7 (495) 434-14-22
Адрес электронной почты	rsmu@rsmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Лукьянов Сергей Анатольевич, д.б.н., профессор
Сведения о составителе отзыва	Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации
Основные работы	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эффективность цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки – влияние типа используемого инструмента / Сушинская Т.В., Волченко Н.Н., Доброхотова Ю.Э., Мельникова В.Ю., Борисова О.В., Петров А.Н., Тугулукова А.А. // Исследования и практика в медицине. 2017. № S2. С. 89.</li> <li>- Опыт ведения пациенток с предраковыми заболеваниями и раком шейки матки во время беременности / Доброхотова Ю.Э., Тер-Ованесов М.Д., Данелян С.Ж., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Зыков А.Е., Хасан А.Ш., Панова Н.П., Савина Ю.А., Морозова К.В. // Исследования и практика в медицине. 2017. № S2. С. 46.</li> <li>- Перспективы прогнозирования венозной тромбоэмболии в зависимости от гистологического подтипа рака шейки матки / Сушинская Т.В., Стуклов Н.И., Доброхотова Ю.Э. // Исследования и практика в медицине. 2017. № S2. С. 90.</li> <li>- Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии /</li> </ul>



Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г.,  
 Саранцев А.Н., Морозова К.В., Суворова В.А.  
 // Лечебное дело. 2016. № 4. С. 52-56.

- Рак шейки матки: особенности влияния  
 гистологического варианта опухоли на  
 гемостаз / Стуклов Н.И., Сушинская Т.В.,  
 Доброхотова Ю.Э. // Тромбоз, гемостаз и  
 реология. 2016. Т. 67. № S3. С. 413-414.

- Комплексный подход к лечению  
 вирусиндуцированного истинного предрака  
 шейки матки / Доброхотова Ю.Э.,  
 Венедиктова М.Г., Гришин И.И., Саранцев  
 А.Н., Зыков А.Е., Хасан А.Ш., Панова Н.П.,  
 Савина Ю.А., Морозова К.В., Суворова В.А. //  
 Эффективная фармакотерапия. 2016. № 22. С.  
 10-15.

- Комплексный подход к лечению  
 предраковых заболеваний шейки матки (HSIL)  
 на фоне ВПЧ / Доброхотова Ю.Э.,  
 Венедиктова М.Г., Гришин И.И., Саранцев  
 А.Н., Морозова К.В. // Акушерство и  
 гинекология. 2015. № 11. С. 90-94.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор \_\_\_\_\_

Доброхотова Ю.Э.

