

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Боровикова Игоря Олеговича на тему: «Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

**Актуальность** темы диссертации Боровикова И.О. связана с широкой распространенностью ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий (CIN), их ролью в развитии рака шейки матки, низкой эффективностью терапии, а также отсутствием четких представлений о патогенетических механизмах развития данного заболевания, перехода в более тяжелые формы [Л.В. Боровкова, 2014; С.Н. Гайдуков и соавт., 2016; А.Л. Унанян, 2015; А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, 2016; А.А. Шмидт, 2013; И.С. Сидорова и соавт., 2015; Siskin G., Tublin M., Stainken B. et al., 2016].

Число инфицированных ВПЧ точно не известно. При массовых исследованиях вирус папилломы человека обнаружен у 40-50% молодых женщин, но в большинстве случаев вирус спонтанно исчезает, лишь у 5-15% ВПЧ вызывает хроническую инфекционную патологию шейки матки. По различным литературным источникам ДНК вируса обнаруживается у 10-15% женщин в шейке матки при нормальных результатах цитологического исследования и в 91-92% при патологических данных. На каждый 1 млн. женщин с какой-либо папилломавирусной инфекцией у 100000 возникает цервикальная интраэпителиальная неоплазия, у 8000 – CIN III и карцинома *in situ* и у 1600 – инвазивный рак шейки матки [Г.А. Савицкий, 2015; В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, 2016; Е.М. Вихляева, Б.И. Железнов, 2015].

Поскольку ВПЧ инфекция достаточно широко распространена среди здоровых женщин, очевидно, что для прогрессия патологического процесса необходимы дополнительные эпидемиологические факторы. В связи с этим многие авторы приходят к выводу, что инфицирование эпителиальных



клеток ВПЧ – необходимое, но недостаточное событие для возникновения цервикальных неоплазий. В настоящее время в литературе обсуждаются различные иммунные и оксидативные нарушения в генезе предраковых заболеваний шейки матки. По данным разных авторов одним из факторов развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки следует считать иммунный дисбаланс, который появляется задолго до возникновения первых клинических проявлений патологических процессов данной локализации [В.О. Потапов, Т.Р. Стрельцова, 2015; Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин, 2013; Hall S., Lorins A., et al., 2016]. В некоторых работах доказана способность метаболитов перекисного окисления липидов вызывать повреждение ДНК клетки, что послужило открытию оригинальной концепции генотоксического типа оксидативного канцерогенеза [Л.М. Берштейн, 2007]. В эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ отмечается повышенная экспрессия генов E6 и E7, кодирующих эти онкобелки. Было установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень NO. Репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита LOO в инфицированных клетках, который является самостоятельным повреждающим фактором и создает дополнительные условия для прогрессирования процесса.

Серьезной проблемой практической гинекологии является своевременная первичная профилактика ВПЧ-патологии шейки матки. В нашей стране в большинстве регионов ВПЧ-вакцинация проводится только на коммерческой основе без четких критериев выборки пациентов. При этом, осведомленность населения находится на низком уровне даже среди прогрессивной молодежи.

Еще одной стороной папилломавирусной инфекции и связанной с ней поражением шейки матки является ее диагностика и терапия. Особенно это касается латентных форм папилломавирусной инфекции и легкой степени внутриэпителиального поражения шейки матки. С одной стороны, в районах, особенно отдаленных от центра, не хватает специального оборудования и,



главное, квалифицированных специалистов, для своевременной диагностики ВПЧ-патологии шейки матки, с другой стороны идет гипердиагностика, сопровождающаяся излишне агрессивными методами терапии [М.А. Шорохова, В.А. Бурлев, Т.Е. Самойлова, 2015; Н.В. Карасева, 2014]. Широкое внедрение в клиническую практику эндоскопических технологий (кольпоскопии) позволило значительно улучшить диагностику начальных стадий цервикальной неоплазии [Ломаева И.Б., 2016; Карасева Н.В., 2013]. Вместе с тем это привело к большому количеству деструктивных методов лечения шейки матки и, даже несмотря на это, эффективность ее терапии далека от желаемого [В.Н. Прилепская и соавт., 2015; Э.Д. Уилкинсон, 2012; В.Ф. Долгушина и соавт., 2015; Г.Т. Сухих, 2012; Herfs M. et al., 2016].

Профилактическое лечение латентных форм папилломавирусной инфекции является одной из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии, методы их менеджмента заслуживают пристального внимания. Ни один из современных методов лечения, в том числе и деструктивный, не приводит к стойкому клиническому эффекту, не обеспечивает полной ликвидации ВПЧ и не предотвращает реализации неопластических процессов в шейке матки [А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, 2015; А.Л. Унанян, 2016]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых методов ведения пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством и дифференцированного лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии в зависимости от степени поражения, состояния локального гомеостаза и, с учетом патогенеза развития заболевания. Именно это 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.



И.О.Боровиков в своем комплексном исследовании эпидемиологии ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки на территории Краснодарского края с пятилетней динамикой изменений показателей инфицированности вирусом папилломы человека и распространения цервикальных неоплазий, оценки иммунитета, цитобиохимии, изменений микробиоты цервикальной зоны, маркеров неоплазии при латентных формах ПВИ и ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазиях различной степени тяжести, по моему мнению, углубил представления о патогенезе данного заболевания, приводящему к формированию неопластических процессов в шейке матки и развитию в дальнейшем малигнизации. Кроме того, автор проследил изменения, происходящие в данной системе под воздействием традиционной комплексной терапии и при проведении цитокиноотерапии (рекомбинантный интерлейкин-2) CIN легкой и средней степени тяжести. Этим, в первую очередь, и определяется актуальность исследования.

**Наиболее существенные результаты, их новизна и научно-практическая значимость.** В работе успешно решены и поставленные автором задачи и получен целый ряд данных ранее в литературе неизвестных.

Проведено эпидемиологическое исследование латентных форм папилломавирусной инфекции и патологии шейки матки, ассоциированной с ней в Краснодарском крае. Проведена региональная оценка частоты встречаемости бессимптомного носительства вируса папилломы человека и ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии. Анализ пятилетних динамических изменений этих показателей позволил разработать математический прогноз дальнейшего распространения вируса папилломы человека в данном регионе. Основные факторы, способствующие реализации инфекции в CIN, систематизированные автором, позволили создать диагностические коэффициенты с прогнозом перехода латентных форм папилломавирусной инфекции в цервикальную неоплазию.



Систематизация проведенных исследований (дифференцированное, в зависимости от степени поражения, выявление особенности гомеостаза: системный иммунный статус, локальный иммунитет слизистой цервикальной зоны, оксидативный, цитобиохимический статус цервикальной зоны, а также особенности молекулярно-биологических маркеров, микробиота слизистой цервиковагинальной зоны) позволила значительно углубить представление о патогенезе папилломавирусной инфекции. Это, в свою очередь, привело к формированию оптимальных критериев ее диагностики, разработке и внедрению в практическое здравоохранение методов профилактической терапии латентных форм папилломавирусной инфекции и лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени тяжести и созданию алгоритма менеджмента данной патологии, позволивший повысить эффективность ее диагностики и терапии. Разработанный алгоритм ведения пациенток с латентными формами ПВИ и CIN, включающий цервикальный и цитологический скрининг, формирование групп риска по развитию ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии и утяжелению неопластических процессов в шейке матки, а также индивидуализированная терапия, позволила повысить выявляемость предопухолевых заболеваний шейки матки, снизила риск развития CIN (в 1,8 раз), увеличила эффективность лечения CIN I-II (в 1,8 и 2,6 раза соответственно). Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать предложенные алгоритмы ведения пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями в клиническую практику.

**Достоверность** результатов и выводов диссертации определяется адекватностью использованных методик, статистических исследований характером и объемом материала, корректностью задач исследования, которые методически правильно и последовательно представлены к разрешению 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. Объемы выборок являются репрезентативными, группы сформированы рандомизировано. 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 в возрасте от 18 до 40 лет с использованием современных методов исследования (жидкостная цитология, комплексное исследование иммунного, оксидативного фона и микробиоты цервикальной зоны, молекулярно-биологическое исследование (ПЦР ВПЧ, коэкспрессия маркеров неоплазии: онкопротеин E7, p16ink4 $\alpha$  и Ki-67).

**Оценка языка и стиля диссертации.** Работа имеет традиционную для диссертации структуру: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследований», главы собственных исследований, «Обсуждение полученных результатов», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Указатель литературы».

Во «Введении» четко сформулированы цель и задачи исследования, определена новизна работы и ее научная значимость, обозначены основные положения, выносимые на защиту. В «Обзоре литературы» автор скрупулезно описал имеющиеся в литературе факты с их критическим анализом, сделав при этом акцент на отсутствие единого подхода к механизмам патогенеза ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки и отсутствие высокоэффективных способов лечения данного заболевания. Навыки работы с литературными данными, умение их анализировать и систематизировать позволили автору четко обосновать актуальность исследования.

В главе «Материалы и методы исследований» четко и системно описаны дизайн исследования, критерии формирования групп и проводимые им исследования с обоснованием целесообразности их проведения.



Полученные результаты тщательно проанализированы и документированы в виде текстового описания, цифровых таблиц и рисунков в главах собственных исследований. Фактический материал, отраженный диссертантом в 41 таблицах, 107 рисунках и 4 схемах наглядно иллюстрирует достаточный объем и качество проведенных исследований. Во всех фрагментах работы проведен логический анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Никаких претензий не имеется к статистической обработке результатов, которая проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев и корреляционного анализа. Обращает на себя внимание четкость изложенных результатов.

Основные научные положения и выводы логически вытекают из содержания диссертации. Рекомендации научно обоснованы и практически важны.

Оформление диссертации, распределение материала, качество таблиц и иллюстраций в работе И.О. Боровикова заслуживают высокой оценки. Работа написана хорошим литературным языком, автор владеет в достаточном объеме терминологией, что характеризует его профессиональный уровень.

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

**Недостатки работы.** Принципиальных замечаний по работе нет. Можно отметить, что обзор литературы, не смотря на его высокую информативность, несколько перегружен и может быть сокращен за счет суммирования почти аналогичных данных. Данное замечание не снижает общей научной ценности работы. В тоже время, не умаляя ценности данной научно-исследовательской работы, считаю возможным задать несколько вопросов, на которые желательно получить соответствующие пояснения автора:







## 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 дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Адрес организации	125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Контактный телефон (с кодом)	+7 (499) 252-21-04
Адрес электронной почты	гмаро@гмаро.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Мошетьова Лариса Константиновна, д.м.н., профессор, академик РАН
Сведения о составителе отзыва	Роговская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор
Основные работы	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Цервикальная папилломавирусная инфекция. Возможности комбинированной терапии / Роговская С.И., Бебнева Т.Н. // Акушерство и гинекология. 2016. № 10. С. 26-32.</li> <li>- Аргоноплазменная абляция в лечении цервикальных поражений LSIL / Ледина А.В., Роговская С.И., Гайдарова А.Х., Манжосова М.И. // Уральский медицинский журнал. 2016. № 5 (138). С. 80-85.</li> <li>- Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы / Бебнева Т.Н., Муйжнек Е.Л., Роговская С.И., Киселёв В.И., Ашрафян Л.А., Хамошина М.Б. // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 9-14.</li> <li>- Ведение пациенток с легкой цервикальной дисплазией. Возможности аргоноплазменной</li> </ul>



аблации / Роговская С.И., Ледина А.В., Бебнева Т.Н., Гайдарова А.Х. // Доктор.Ру. 2016. № 8-9 (125-126). С. 11-15.

- Вторичная профилактика рака шейки матки / Роговская С.И., Полонская Н.Ю., Гайдарова А.Ж., Манжосова М.И. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016. № 1 (15). С. 70-76.

- Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология / Роговская С.И. // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 6. С. 51-55.

Доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры акушерства и гинекологии

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

С.И. Роговская

