

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.

« 17 » апреля _____ 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Горринг Хавы Израиловны «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции у женщин», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Горринг Х.И. посвящена совершенствованию диагностики и профилактической терапии латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции (ПВИ), как профилактике неопластических и предраковых заболеваний нижнего отдела гениталий, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

На протяжении последних 10 лет проблема распространенности злокачественных новообразований гениталий, и особенно рака шейки матки (РШМ) является одной из наиболее актуальных для здравоохранения в большинстве стран мира. Несмотря на всё возрастающее количество скрининговых программ, рак шейки матки (РШМ) по-прежнему остается одной из наиболее распространенных локализаций злокачественных новообразований женской репродуктивной системы - в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых больных РШМ и 250 тыс. смертей от этого заболевания [С.И. Роговская, 2021; Е.М. Аксель, 2021; Е.А. Ульрих и

соавт., 2020]. Благодаря пристальному вниманию здравоохранения к проблеме распространенности онкологических заболеваний нижнего отдела гениталий в настоящее время внедряются скрининговые программы, направленные на раннее выявление предраковых заболеваний и их преκлинических форм [Л.А. Ашрафян и соавт., 2022; И.О. Боровиков и соавт., 2022]. Согласно представлениям современной науки, развитие дисплазии вульвы, влагалища и шейки матки как первой ступени формирования злокачественной опухоли имеет вирусную природу [Ю.И. Подистов и соавт., 2021; De Vuyst H. et al, 2022]. Носительство ВПЧ высокой степени онкогенного риска свидетельствует о повышенном риске развития диспластических процессов эпителия нижнего отдела гениталий, а не о самом злокачественном процессе [В.И. Киселев и соавт., 2020; Chung S. et al., 2022]. В арсенале современной медицины не существует патогенетической терапии, направленной исключительно на элиминацию ВПЧ [С.И. Черныш и соавт., 2021; De Vuyst H. et al., 2022]. Лечебная тактика сводится к борьбе с последствиями персистенции вируса, такими как диспластические изменения эпителия вульвы, влагалища и шейки матки. В составе комплексного лечения определенной эффективностью обладают некоторые неспецифические противовирусные и иммуномодулирующие препараты, позволяющие снизить количество рецидивов дисплазии нижнего отдела гениталий на фоне носительства ВПЧ, но при этом до сих пор нет достаточной доказательной базы об их эффективности. При этом, в последнее время появляется все больше работ не только о профилактических, но и терапевтических эффектах вакцин против ВПЧ и их роли в нивелировании, вызванных данными вирусами неопластических процессов [Mariz F., 2020; Athanasiou A., 2020; Bogani G., 2021; Karimi M., 2020], что является достаточно перспективным и новым методом в борьбе с ВПЧ-ассоциированной заболеваемостью и злокачественными новообразованиями у женщин.

Таким образом, изучение клинического воздействия вакцины против ВПЧ у пациенток с латентными и субκлиническими формами ПВИ, как с

научной, так и с практической точки зрения является чрезвычайно актуальным направлением, в разработке новых методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний нижнего отдела гениталий.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационной работы, автором был проведен комплексный анализ состояния первичной профилактики заболеваний, вызванных ПВИ у женщин, эпидемиология инфицированности ВПЧ в Краснодарском крае с разработкой математического прогноза дальнейшего ее распространения, что позволило систематизировать основные факторы, способствующие реализации инфекции в вагинальную и цервикальную неоплазию (VAIN/CIN) с созданием диагностических коэффициентов для прогноза.

Перспективный анализ клинико-anamнестических, инструментальных и лабораторных данных 436 пациенток (182 с латентными и 254 субклиническими формами ПВИ), вошедших в исследование с соответствующими критериями включения/исключения, детальным изучением данных гинекологического и соматического анамнеза и использованием современных методов исследования, позволил выявить особенности гомеостаза (микробиота, локальный иммунитет, оксидативный, цитобиохимический статус цервиковагинальной зоны, особенности молекулярно-биологических маркеров) при латентных и субклинических формах ПВИ и установить взаимосвязь между нарушениями вагинального микробиоценоза, увеличением локальной продукции трансформирующего фактора роста (TGF β) и интерлейкина-1 (IL-1 β), ростом экспрессии p53mut (мутантный ген-супрессор клеточной трансформации) и bcl-2 (ген регулятор апоптоза), гиперэкспрессией c-erbB-2 (протоонкоген, кодирующий рецептор 2 эпидермального фактора роста), снижением экспрессии рецепторов

эстрогенов, повышением концентрации 16- α -гидроксиэстрона (16 α -OHE1) с формированием неоплазии.

Представлены данные, что повышение локального содержания TGF β может являться критерием неблагоприятного прогноза для перехода латентных и субклинических форм ПВИ в интраэпителиальную неоплазию

Значимым результатом диссертационной работы является впервые доказанная эффективность вакцины против ВПЧ при латентных и субклинических формах ПВИ, снижающая риск развития VIN\CIN (в 1,8 раз).

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Горринг Хавы Израиловны, помимо научного интереса, имеет важное практическое значение. По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к ведению пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ с проведением клинических, инструментальных и иммуногистохимических методов диагностики, что позволило предложить практическому здравоохранению прогностическую шкалу рисков развития неопластических процессов в нижнем отделе гениталий с расчетом суммы диагностических коэффициентов.

Наиболее значимым результатом проведенного исследования является разработка алгоритмов менеджмента пациенток с латентными и субклиническими формами, который кроме совершенствования диагностики данной патологии, предлагает проведение вторичной профилактики рака вульвы, влагалища и шейки матки путем вакцинации квадριвалентной вакциной против ВПЧ с оценкой ее клинической эффективности.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В исследование была включена 436 женщин (182 с латентными и 254 субклиническими формами ПВИ), что представляется достаточным. В диссертации подробно описаны современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту. Статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа (сравнение средних независимых данных — U-критерий Манна–Уитни, связанных совокупностей — W-критерий Уилкоксона), в случае анализа различий независимых совокупностей данных - критерий χ^2 Пирсона - программа «STATISTICA 6,0»); различия рассчитываемых показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 192 страницах компьютерного текста, результаты диссертационной работы иллюстрированы 47 рисунками, 61 таблицей, 3 схемами и 2 приложениями, что облегчает понимание и восприятие материала. Библиографический указатель включает 107 работ цитируемых авторов, из них 51 - отечественные и 56 - иностранные источники. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, их них 8 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией (ВАК), 3 – в научном издании, индексируемом SCOPUS.

Основные положения диссертации и результаты работы были представлены и доложены на X региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя», Геленджик, 2017; XI общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», Сочи, 2018; Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Акушерство и гинекология: от науки к практике», Краснодар, 2018; Научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья», Краснодар, 2019.

Диссертационная работа обсуждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (02.11.2022) и на заседании апробационной комиссии ФГБОУ ВО ««Волгоградский государственный медицинский университет»» Минздрава России (01.12.2022).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования и разработанный алгоритм ведения женщин с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции внедрены в практическую деятельность научно-поликлинического отделения ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России и могут быть использованы в ежедневной клинической практике врачами акушерами-гинекологами, для подготовки программ обучения врачей, разработки информационных материалов и продолжения научных исследований.

Применение алгоритма менеджмента пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ может способствовать раннему выявлению групп риска развития неопластических процессов нижнего отдела гениталий, а проведение применения квадριвалентной вакцины против ВПЧ – профилактике развития онкологических процессов в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диссертационная работа Горринг Хавы Израиловны «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции у женщин» является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новые решения актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии в сфере относительно ранней диагностики, ассоциированной с вирусом папилломы человека патологией нижнего отдела гениталий и профилактики предраковых заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки среди женщин репродуктивного возраста, что будет способствовать снижению онкологической заболеваемости.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Горринг Хавы Израиловны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г №842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2019 г. №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Горринг Х.И. на тему «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции у женщин» обсужден на заседании научных сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

« 14 » _____ апреля _____ 2023 года (протокол № 11)

Заместитель директора по науке,
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук,
профессор РАН
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
guzmoniiag@gmail.com


Зароченцева Нина Викторовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Зароченцевой Нины Викторовны «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук
« _17_ » _____ апреля _____ 2023 года




Никольская Ирина Георгиевна