

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Горринг Хавы Израиловны «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции у женщин», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации Горринг Х.И. связана с широкой распространенностью ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий в виде вульварных (VIN), вагинальных (VAIN) и цервикальных (CIN) неоплазий, их ролью в развитии рака, низкой эффективностью терапии, а также отсутствием четких представлений о патогенетических механизмах развития данного заболевания, перехода в более тяжелые формы [С.И. Роговская и соавт., 2021; Л.В. Боровкова и соавт., 2019; С.Н. Гайдуков и соавт., 2022; А.Л. Унанян, 2021; А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, 2020; Siskin G. et al., 2022].

Поскольку ВПЧ инфекция достаточно широко распространена среди здоровых женщин, очевидно, что для прогрессии 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, 2019; С.О. Дубровина и соавт., 2018; Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин, 2022; Hall S. et al., 2021; Feng H. et al., 2022]. В некоторых работах доказана способность метаболитов перекисного окисления липидов вызывать повреждение ДНК клетки, что послужило открытию ориги-

нальной концепции генотоксического типа оксидативного канцерогенеза [Л.М. Берштейн, 2017; И.О. Боровиков и соавт., 2019].

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.

Еще одной стороной персистенции папилломавирусной инфекции и связанной с ней поражением нижнего отдела женских гениталий является ее диагностика и терапия. Особенно это касается латентных и субклинических форм ПВИ [М.А. Шорохова и соавт., 2021; Н.В. Карасева, 2019; Zang L., Hu Y., 2021]. Широкое внедрение в клиническую практику эндоскопических технологий (кольпоскопии) позволило значительно улучшить диагностику начальных стадий вульвовагинальной и цервикальной неоплазии [И.Б. Ломаева, 2021; Н.В. Карасева, 2019; Liebenberg L. et al., 2021]. 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., 2019; Э.Д. Уилкинсон, 2018; В.Ф. Долгушина и соавт., 2021; Herfs M. et al., 2021].

Профилактическое лечение латентных и субклинических форм ПВИ является одной из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии, методы их менеджмента заслуживают пристального внимания. Ни один из 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, 2021; А.Л. Унанян, 2019; П.Р. Абакарова и соавт., 2019; Li B., 2022]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых методов ведения пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством и субклиническими формами ПВИ. И в этом плане в последние 2-3 года появились единичные научные работы, оценивающие лечебный эффект вакцин против вируса папилломы человека в комплексной адьювантной терапии дисплазий

шейки матки, обусловленных данными вирусами [Н.В. Зароченцева и соавт., 2021; Meites E. et al., 2020; Antonsson A. et al., 2021; Bogani G. et al., 2021]. Именно это побудило автора поставить перед собой ЦЕЛЬ – повышение эффективности вторичной профилактики предрака и рака нижнего отдела гениталий путем разработки алгоритма ведения латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции у женщин.

Х.И.Горринг в своем комплексном исследовании эпидемиологии латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции на территории Краснодарского края с динамикой изменений показателей инфицированности ВПЧ, оценки иммунитета, цитобиохимии, изменений микробиоты цервикальной зоны, маркеров неоплазии при данных формах ПВИ, по моему мнению, углубила представления о патогенезе данного заболевания, приводящему к формированию неопластических процессов в вульвовагинальной зоне и шейке матки и развитию в дальнейшем малигнизации. Кроме того, автор проследил изменения, происходящие в данной системе под воздействием квадριвалентной вакцины против ВПЧ. 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 и субклинических форм папилломавирусной инфекции в регионе (Краснодарский край), проведена оценка частоты их встречаемости. Анализ пятилетних динамических изменений этих показателей позволил разработать математический прогноз дальнейшего распространения вируса папилломы человека в данном регионе. Основные факторы, способствующие реализации инфекции в дисплазии, систематизированные автором, позволили создать диагностические коэффициенты с прогнозом перехода латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции в вульварную и цервикальную неоплазии.

Систематизация проведенных исследований (выявление особенностей гомеостаза: локальный иммунный статус оксидативный, цитобиохимический статус цервико-вагинальной зоны, а также особенности молекулярно-биологических маркеров, микробиоты) позволила значительно углубить представление о патогенезе папилломавирусной инфекции. Это, в свою очередь, привело к формированию оптимальных критериев ее диагностики, разработке и внедрении в практическое здравоохранение методов профилактической терапии латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции, и созданию алгоритма менеджмента данной патологии, позволивший повысить эффективность ее диагностики и снизить риск возникновения неопластических процессов нижнего отдела гениталий. Разработанный алгоритм ведения пациенток с латентными и субклиническими формами ПВИ, включающий цервикальный и цитологический скрининг, формирование групп риска по развитию ВПЧ-ассоциированной вульвовагинальной и цервикальной патологии и утяжелению неопластических процессов, а также вакцинация квадριвалентной рекомбинантной вакциной против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов на фоне коррекции дисбиотических вагинальных нарушений, позволила при латентных формах ПВИ снизить в 3,6 раз количество субклинических форм с отсутствием ее реализации в вульварную, вагинальную и цервикальную неоплазию, уменьшить (в 4,1 раз) персистенцию ВПЧ и появление их новых генотипов (в 2,6 раз), вирусную нагрузку высокоонкогенными типами ВПЧ (в 1,8 раз), количество пациенток с низким коэффициентом метаболитов эстрогенов (ОНЕ1/16 α -ОНЕ1) в 1,7 раз, а при субклинических формах ПВИ применение вакцинации против ВПЧ повысило эффективность - в 2,7 раза ($75,9 \pm 4,4\%$ «нормальных» кольпоскопических картин против $27,8 \pm 7,3\%$ - пассивное наблюдение). Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать предложенные алгоритмы ведения пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции с применением вакцинации против ВПЧ в клиническую практику.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При анализе работы Х.И.Горринг отмечается ее целостность и наличие логической основы в ходе всей работы. Полученные автором данные проанализированы известными современными статистическими методами. Последовательно, логически и обоснованно изложены все полученные результаты. Положения, выносимые на защиту четко сформулированы исходя из цели исследования и выводов, полученных в работе, которые четко сформулированы и соответствуют в полной мере задачам исследования. Практические рекомендации четко обоснованы и сформулированы. Достоверность полученных данных, отраженных в диссертационной работе Х.И. Горринг не вызывает сомнений.

Правильный методологический подход автора к решению поставленных задач, достаточное число наблюдений, статистическая обработка с последующим анализом позволили получить новые важные результаты для теоретического и практического акушерства и гинекологии, что делает выводы и практические рекомендации важными и обоснованными.

Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать предложенные алгоритмы ведения пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции с применением вакцинации против ВПЧ в клиническую практику.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационное исследование Х.И. Горринг выполнено в рамках научной программы ФГБОУ ВО Кубанского ГМУ «Приоритет 2030» и НИР кафедры акушерства и гинекологии «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин при наиболее значимой акушерской и гинекологической патологии».

Оценка языка и стиля диссертации

Работа имеет традиционную для диссертации структуру: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследований», главы собствен-

ных 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 диагностике цервикальных, вульварных дисплазий. Опыт работы с литературными данными, умение их анализировать и систематизировать позволили автору четко обосновать актуальность исследования.

В главе «Материалы и методы исследований» системно описаны критерии формирования групп и проводимые автором исследования с обоснованием целесообразности их проведения (дизайн исследования).

Полученные результаты тщательно проанализированы и документированы в виде текстового описания, цифровых таблиц и рисунков в главах собственных исследований. Библиографический указатель включает 107 источников, из них 50 отечественных и 57 зарубежных авторов. Фактический материал, отраженный диссертантом на 187 страницах текста, в 61 таблицах, 47 рисунках и 3 схемах наглядно иллюстрирует достаточный объем и качество проведенных исследований. Во всех фрагментах работы проведен логический анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. 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 Х.И. Горринг заслуживают высокой оценки. Работа

написана хорошим литературным языком, автор владеет в достаточном объеме терминологией, что характеризует его высокий профессиональный уровень.

Автореферат и 12 опубликованных научных работ (в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 3 - Scopus) полностью отражают содержание выполненных исследований.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В тексте диссертации имеются оформительские погрешности, которых не лишена любая творческая и научная работа. Однако, несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы, имеются дискуссионные вопросы:

1. В работе применяется широкий спектр иммуноцитохимических исследований, необходимых как для уточнения некоторых аспектов персистенции вируса папилломы человека и выявления прогностических факторов, способствующих переходу латентных и субклинических форм ПВИ в клинические формы. По вашему мнению, несмотря на обоснованную значимость всех вышеперечисленных маркеров, при невозможности их комплексного анализа (лабораторное обеспечение, экономический фактор), каким маркерам вы отдаете предпочтение?

2. Существует ли возрастной ценз в проведении вакцинации против ВПЧ в вашем исследовании?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Х.И. Горринг «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции у женщин», является законченной научно – квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Ирины Игоревны Куценко, содержащей новое решение актуальной научной задачи - профилактика рака вульвы, влагалища и шейки матки, что можно квалифицировать как научное достижение, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии (3.1.4), которая по актуальности,

