

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертацию Набиевой Вусалы Назим
кызы: «Профилактика рецидивов цервикальных интраэпителиальных неопла-
зий после применения эксцизионных методов лечения», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Вторичная профилактика рака шейки матки (РШМ) заключается в своевременном выявлении и лечении предраковых заболеваний, к которым относится цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН). Персистирующая инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска имеет выраженную корреляцию с развитием ЦИН и последующим прогрессированием неопластического процесса до РШМ. Эксцизионные методы лечения позволяют с достаточно высокой эффективностью избавиться от ЦИН. В то же время после применения различных оперативных методик в 4–43% наблюдений отмечаются рецидивы ЦИН, что диктует необходимость последующего наблюдения и повторного лечения. С учетом этого в настоящее время продолжается поиск и изучение возможностей новых подходов к снижению риска неудачи оперативного лечения ЦИН. В этой связи перспективным направлением представляется адьювантное использование вакцины против ВПЧ после эксцизионного лечения. Существующие вакцины против ВПЧ показали высокую эффективность в отношении профилактики развития ЦИН и РШМ *in situ* у женщин, которые не были инфицированы соответствующим типом ВПЧ до вакцинации. Кроме того, в литературе представлены данные, что у инфицированных женщин при вакцинации до выполнения оперативного лечения отмечается более низкая частота резидуальных или рецидивных случаев ЦИН. При этом необходимо учитывать, что такие данные были получены на основе наблюдательных анализов, а не рандомизированных исследований, поэтому имеют ограниченную ценность.

Таким образом, с учетом малого числа исследований по данному вопросу актуальным представляется продолжение дальнейших научных работ в этом направлении. В связи с этим выбор темы диссертации Набиевой Вусалы Назим кызы обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Обоснованность и достоверность научных положений, сформулированных в диссертации Набиевой Вусалы Назим кызы, обусловлены адекватной программой и современными методами исследования, корректным использованием современных методик статистической обработки полученных данных, наличием двух групп пациентов для сравнения альтернативных подходов к лечению данного заболевания, достаточным для анализа объемом выборок пациентов в каждой из выделенных групп, длительными сроками послеоперационного наблюдения для оценки результатов исследования.

В клинических подразделениях при ГБУЗ МО МОНИИАГ обследованы 90 пациенток с ЦИН, получивших эксцизионное лечение без адьювантной вакцинации против ВПЧ, и 60 пациенток с ЦИН, которые были подвергнуты эксцизионному лечению с последующей вакцинацией против ВПЧ.

Автором подробно изучены данные акушерско-гинекологического, экстрагенитального анамнезов, особенности течения ЦИН, персистенции и новых поражений ВПЧ обследованных пациенток, проведен анализ клинических наблюдений, результатов лабораторных и инструментальных методов исследований, произведена оценка риска развития рецидивов ЦИН после проведенного оперативного лечения.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной системы Windows, программ Microsoft Word и Excel, методами непараметрической статистики при помощи пакета оригинальных программ. Это позволило ав-

тору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования

Новизна данной работы заключается в том, что впервые в Российской Федерации проведено проспективное научное исследование по изучению эффективности послеоперационной вакцинации против ВПЧ у пациенток с ЦИН после эксцизионного лечения.

Проведена оценка влияния множества факторов на возникновение рецидива ЦИН после эксцизионных методов лечения, что позволило определить роль и место каждого прогностически важного признака в исходе оперативного лечения данной категории пациенток.

Теоретически обоснована концепция и получены доказательства возможности снижения рисков рецидивов ЦИН после оперативного лечения путем адъювантного применения вакцинации против ВПЧ.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационной работы Набиевой Вусалы Назим кызы имеют значение для решения актуальных проблем в гинекологии. Работа выполнена на современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику.

Сформулированные рекомендации изложены четко и помогут практикующему врачу придерживаться алгоритма применения вакцины против ВПЧ у пациенток с ЦИН, у которых планируется проведение оперативного лечения с использованием эксцизионных методов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста. План построения диссертации традиционный: введение, 5 глав, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа включает таблицы и наглядный иллюстративный материал. Литературный обзор составлен на основании изучения 202 источников. Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов последних публикаций.

Автор описывает состояние проблемы ЦИН, основные подходы к ее

лечению, возможные факторы риска рецидива ЦИН после лечения и способы профилактики рецидива ЦИН. В проведенном подробном обзоре литературы автор показала, что, несмотря на наличие в арсенале специалистов достаточно эффективных и безопасных методов эксцизионного лечения ЦИН, у определенной части пациентов возникает рецидив заболевания. Наиболее высокий риск рецидива ЦИН связан с положительным хирургическим краем резекции и наличием онкогенных типов ВПЧ. Автору удалось убедительно представить данные работ последних лет, свидетельствующих о возможном снижении риска рецидива ЦИН при использовании вакцины против ВПЧ. При этом новым направлением в использовании вакцинации против ВПЧ является применение такой вакцины у женщин после оперативного лечения CIN с целью предотвращения повторного инфицирования. Первоначальные зарубежные результаты подобных исследований указывают на перспективность такой стратегии ведения пациентов после лечения ЦИН, т.е. на высокую вероятность снижения случаев рецидива ЦИН после адъювантной вакцинации против ВПЧ. Однако малое количество научных работ в этом направлении (из них только два рандомизированных исследования) не позволяет делать окончательные выводы о роли и месте вакцинации пациентов с ЦИН после оперативного лечения, что диктует необходимость продолжения научных изысканий в данной области. Представленные литературные сведения являются свидетельством широкого кругозора автора в изучаемой теме.

Подробный анализ зарубежной и отечественной литературы позволил диссертанту обосновать цели и задачи исследования. Основной целью исследования служило улучшение результатов лечения ЦИН путем снижения частоты рецидивов за счет постэксцизионного применения вакцинации против ВПЧ. Пять задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

В главе 2 представлена характеристика клинического материала и приведено описание использованных методов исследования. Всего под наблюдением находилось 150 женщин с ЦИН. Подробно изложены все критерии включения и исключения, дизайн исследования, подходы к выполнению всех

примененных методов исследования и интерпретации к полученным результатам. Результаты сведены в несколько таблиц и диаграмм.

В главе 3 приведены результаты предоперационного обследования, оперативного лечения и послеоперационного наблюдения группы пациенток, которые не получали вакцину против ВПЧ. Показаны особенности носительства и персистенции ВПЧ, данных микробиологического и цитологического исследования, результатов кольпоскопии, биопсии шейки матки и гистологического исследования операционного материала у данной категории пациенток. При этом представлена послеоперационная динамика указанных параметров. В данной главе представлены примеры клинических наблюдений с приведением иллюстративного материала. Автор в этой главе подробно излагает закономерности проявлений рецидива ЦИН после оперативного лечения, показывает взаимосвязь рецидива с носительством ВПЧ и определенными генотипами ВПЧ. Дана характеристика результатам лечения в зависимости от степени ЦИН, методики оперативного лечения, состояния хирургического края и поражения эндоцервикальных крипт. Таким образом, автором представлена полная картина итогов лечения данной группы пациенток с указанием характерных особенностей проявлений ключевых параметров обследования пациенток в послеоперационном периоде.

В главе 4 аналогичным образом представлены данные предоперационного обследования, оперативного лечения и послеоперационного наблюдения группы пациенток, которые получали вакцину против ВПЧ. В ней отражены все закономерности, характерные уже для этой группы пациентов. На основе представленного материала складывается полное представление об особенностях течения ЦИН в случае использования адъювантной вакцинации против ВПЧ.

Глава 5 посвящена обсуждению результатов оперативного лечения и послеоперационной вакцинации против ВПЧ. В ней проведен сравнительный анализ результатов лечения между альтернативными подходами к лечению пациентов с ЦИН: с адъювантной вакцинацией против ВПЧ и без нее. В результате такого анализа автору удалось показать, что среди пациенток без

адьювантной вакцинации против ВПЧ намного чаще встречаются как остаточные поражения ЦИН после эксцизионного лечения (чаще в 7,8 раз), так и рецидивы ЦИН после оперативного вмешательства (чаще в 10,2 раз).

Таким образом, на основании полученных результатов своего исследования и данных аналогичных зарубежных работ автор приходит к заключению, что применение квадριвалентной вакцины против ВПЧ у женщин с ЦИН после эксцизионных методов лечения позволяет существенно снизить вероятность рецидива заболевания. Результаты проведенного исследования дает возможность оптимизировать подходы к ведению пациенток указанной категории.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Выводы обоснованы, логически исходят из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Объем проведенного исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации.

В автореферате кратко, в то же четко и логично изложены основные данные диссертационной работы, которые соответствуют содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 9 опубликованных работах, из которых 7 входят в перечень рецензируемых научных журналах и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Набиевой Вусалы Назим кызы: «Профилактика рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи гинекологии – определение значимости использования вакцинации против

ВПЧ после эксцизионного лечения ЦИН для улучшения результатов лечения данной категории пациентов. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 29.05.2017 г. №650; от 28.08.2017 г. № 1024; 26.05.2020 г. №751 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждение искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии лечебного факультета
Федерального государственного