

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Минкиной Галины Николаевны на диссертационную работу Сычевой Елены Геннадьевны «Прогнозирование риска развития и прогрессирования предраковых заболеваний шейки матки при «малых» формах поражения эпителия, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность

В настоящее время одной из острых и актуальных проблем в гинекологии и онкологии остается неуклонный рост предраковых заболеваний и рака шейки матки (РШМ). Несмотря на внедрение в клиническую практику комплекса мероприятий, включающих цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование, за последние 10 лет тенденций к снижению показателей заболеваемости и смертности от РШМ не наблюдается. Так, в 2018 г. было выявлено 17 766 новых случаев злокачественных новообразований шейки матки, из них в 6 392 заболевания закончились летально – это на 2,84% больше, чем в 2008 г. Возможно, это связано с ложноотрицательными результатами цитологического заключения. По данным мета-анализа чувствительность цитологического исследования составляет в среднем 70%. Несмотря на сформированные четкие понятия об этиологии и патогенезе ВПЧ-ассоциированных поражений, для предотвращения развития РШМ необходим поиск и внедрение различных биомаркеров. Как известно, спектр молекулярно-генетических изменений под влиянием ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) является неотъемлемой частью неопластического процесса. В зависимости от степени тяжести поражения

эпителия шейки матки модулируются уровни экспрессии мРНК генов человека, отвечающие за пролиферативные процессы, репликацию и репарацию ДНК, утилизацию белков, апоптоз, рецепторный аппарат клетки, иммунную систему, синтез микроРНК и т.д. Данные по исследованию уровня экспрессии мРНК генов и оценке их прогностического потенциала, у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки, молекулярно-генетическим методом отсутствуют. В связи с вышеизложенным, поиск новых, эффективных прогностических биомаркеров для ранней диагностики неоплазии и предраковых процессов шейки матки у пациенток с «малыми» формами является актуальным и представляет научный и практический интерес.

Работа Сычевой Елены Геннадьевны на тему «Прогнозирование риска развития и прогрессирования предраковых заболеваний шейки матки при «малых» формах поражения эпителия, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», является актуальной. Цель исследования – имеет научную новизну и практическую значимость, задачи соответствуют поставленной цели.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Клинико-лабораторные исследования выполнены в достаточном объеме для решения поставленных задач. Для выполнения работы были отобраны 211 пациенток в возрасте от 19 до 45 лет, обследованных на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ ВР и результатов цитологического исследования, были сформированы 5 групп: 1 группа – NILM/ВПЧ+ (n=66); 2 группа – ASCUS/ВПЧ+ (n=28); 3 группа – LSIL/ВПЧ+ (n=35); 4 группа – HSIL/ВПЧ+ (n=31); 5 группа – NILN/ВПЧ-отрицательные (n=51). Все пациентки строго соответствовали критериям включения в исследование. Автором проведены клинико-лабораторные

обследования, включающие ВПЧ-генотипирование с оценкой вирусной нагрузки, морфологическое исследование, расширенную кольпоскопию; специальные методы – это определение уровня экспрессии мРНК генов человека. Пациентки с «малыми» формами поражения шейки матки (n=129) находились под динамическим наблюдением в течение 24 месяцев. Автором изучен уровень экспрессии мРНК генов и проведен сравнительный анализ между исследуемыми группами. Диссертантом проведен корреляционный анализ уровней экспрессии мРНК генов с результатами цитологического исследования и расширенной кольпоскопии; определены типы ВПЧ, персистенция которых наиболее часто способствовала формированию неоплазии.

Автором проанализирована частота встречаемости «малых» форм в структуре ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки среди 444 ВПЧ-положительных женщин репродуктивного возраста. Изучено качество жизни (КЖ) пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки. Несмотря на отсутствие клинической картины, установлено снижение уровня КЖ среди пациенток как с «малыми», так и с «тяжелыми» поражениями шейки матки.

Методы исследования, применяемые в диссертационной работе, являются высокоинформативными и современными. Проводимая статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность полученных результатов исследования. Выводы и практические рекомендации отражают фактический материал, который был изложен в диссертации.

Научная новизна

В представленной работе установлена высокая частота встречаемости «малых» форм поражения шейки матки среди женщин репродуктивного возраста с положительным ВПЧ-тестом. Автором впервые изучено качество

жизни пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки и установлено отрицательное влияние на психологический компонент КЖ.

Определены наиболее значимые типы ВПЧ персистенция которых вызывала неопластическую трансформацию эпителия шейки матки. Впервые доказана значимость оценки уровня экспрессии мРНК генов для прогноза течения инфекционного процесса и определения групп повышенного риска развития HSIL. Предложена модель расчета индекса риска прогрессии (ИРП) учитывающая уровни экспрессии мРНК 11 генов, отвечающие за процессы пролиферации (MKI67, CDKN2A, CCNB1, MYBL2), репликации и репарации ДНК (EXO1), утилизации белков (UBE2T), организации цитоскелета (ANLN), апоптоза (BAG1, BCL2), рецепторов гормонов (PGR, ESR1) и наличие ВПЧ ВР. Продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность определения значения ИРП в ранней диагностике прогрессирующих форм среди пациенток с «малыми» формами и морфологически установленным LSIL (CINI).

С учетом клинических, морфологических и молекулярно-генетических методов исследований усовершенствован алгоритм ведения пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки.

Практическая значимость

Показана целесообразность определения индекса риска прогрессии (ИРП) у пациенток с «малыми» поражениями в качестве дополнения к клиническим и морфологическим методам исследования для раннего выявления пациенток с высоким риском формирования предраковых заболеваний и рака шейки матки. Установлены типы ВПЧ, участвующие в возникновении неоплазии шейки матки, подтвержден их канцерогенный потенциал.

Внедрение модели расчета ИРП в клиническую практику поможет снизить уровень злокачественных заболеваний шейки матки, своевременно

определять степень выраженности неопластического процесса для исключения необоснованной выжидательной тактики ведения в группах с высоким риском формирования предраковых заболеваний и РШМ.

Предложенный автором неинвазивный подход к диагностике и алгоритм ведения пациенток с «малыми» поражениями шейки матки будут способствовать предупреждению развития РШМ.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Сычевой Е.Г. написана в традиционном стиле, соответствует предъявляемым требованиям и состоит из введения, 4-х глав, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и литературы. Работа написана грамотным литературным языком, изложена на 148 страницах, иллюстрирована 29 рисунками и 26 таблицами, содержит 3 приложения. Библиографический указатель содержит 132 источника, из них 9 отечественных и 123 зарубежных.

В главе введение отображена актуальность выбранной диссертационной темы. Задачи исследования полностью раскрывают поставленную соискателем цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов, апробация научной работы и личный вклад автора четко отражены, в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В первой главе приводится обзор литературы, включая отечественные и зарубежные источники, касающихся современных представлений о ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. Обзор посвящен современным возможностям диагностики «малых» форм поражения шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, оценке уровня качества жизни женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Особенно интересно

изложены данные исследований о роли молекулярно-генетических маркеров в прогнозе течения папиллома вирусной инфекции.

Вторая глава посвящена подробному описанию материала и методов исследований. Материал исследования достаточен. Автором были использованы современные методы исследования, включающие как общеклинические, морфологические, так и специальные методы исследования с определением экспрессии уровня мРНК генов человека. Все это позволило автору обосновать результаты исследования и представить их в виде положений, выносимых на защиту.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Был проведен тщательный анализ клинико-anamнестических данных 211 пациенток, из которых 129 женщин с «малыми» формами поражения шейки матки находились под динамическим наблюдением на протяжении 24 мес.

При помощи молекулярно-генетических методов исследования изучены уровни мРНК генов человека в зависимости от течения ПВИ в сравнительном аспекте. В ходе динамического наблюдения, среди пациенток с персистенцией ВПЧ ВР и морфологически подтвержденной неоплазией эпителия (CINI-II-III), изначально определялось статистически значимое снижение уровней мРНК генов отвечающих за рецепторный аппарат клетки (ESR1, PGR), процессы апоптоза (BAG1) и повышение маркеров иммунной регуляции (PD-L1). У пациенток с элиминации вируса выявлено статистически значимое снижение уровня экспрессии мРНК генов, отвечающих за пролиферативные процессы пролиферации (MKI67, CDKN2A, MYBL2), убиквитинирования белков (UBE2T) и формирования цитоскелета клетки (ANLN). На основании полученных в работе данных построена математическая модель расчета индекса риска прогрессии с учетом 11 мРНК генов MKI67, CDKN2A, CCNB1, MYBL2, EXO1, ANLN, UBE2T, PGR, ESR1, BAG1, BCL2 и наличия ВПЧ ВР. Клиническая чувствительность определения ИРП при HSIL (CINI-II-III) составила 83,9%.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов исследования и их сравнительному анализу с данными отечественных и зарубежных исследований.

Представленные в диссертационной работе данные помогут повысить эффективность ранней диагностики прогрессирующих форм неоплазии эпителия шейки матки с использованием ИРП у женщин с «малыми» формами поражения. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения. Сделанные выводы соответствуют задачам и полученным результатам исследования.

В заключительной части диссертационной работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации. Заключение обобщает полученные данные, которые сопоставимы с выводами других проведенных исследований, посвященных данной тематике. Итогом диссертационной работы Сычевой Е.Г. стало выявление новых диагностических и прогностических маркеров высокого риска быстрого прогрессирования в рак. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Сычевой Елены Геннадьевны «Прогнозирование риска развития и прогрессирования предраковых заболеваний шейки матки при «малых» формах поражения эпителия, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», является законченным исследованием, в котором содержатся решения поставленных актуальных задач и темы.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Сычевой Елены Геннадьевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, проф

Галина Николаевна
Минкина

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20,
Тел.: +7(495) 609-67-00
E-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Минкиной Г.М. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук

Юрий Александрович
Васюк

«26» марта 2020 г.