

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы исследования. В настоящее время проблема репродуктивного здоровья женщин России не теряет своей остроты и далека от окончательного решения (Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., 2016). Особое место среди всех болезней органов женской репродуктивной системы занимают злокачественные новообразования, которые во многом определяют смертность и инвалидизацию населения, утрату женщинами способности к деторождению или снижение их репродуктивного потенциала (Бибнева Т.Н. и соавт., 2017; Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Кузнецов И.Н., 2018). По данным официальной статистики (Росстат, 2019), за период 2005-2018гг. число россиянок с впервые в жизни зарегистрированным диагнозом злокачественных новообразований шейки и тела матки, а также плаценты увеличилось на 48,3% (2018г. - 44,8 тыс. чел.), а заболеваемость в этой категории возросла на 44,2% (2018г. - 56,9 на 100 000 чел.).

Общепризнано, что заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей наиболее эффективно снижают целенаправленная профилактика онкологических заболеваний и их ранняя диагностика (Каприн А.Д. и соавт., 2015). В этой связи среди новообразований половых органов следует выделить рак шейки матки (РШМ), который имеет многолетнюю историю скрининга и доказательства успеха вакцинопрофилактики (Коннон С.Р.Д., Союнов М.А., 2018; Логинова Е.В. и соавт., 2018). Вместе с тем отечественные эксперты признают, что на практике эффективность профилактики РШМ все еще ниже ожидаемой, а широкомасштабное внедрение скрининга пока не завершено (Роговская С.И. и соавт., 2016;

Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Кузнецов И.Н., 2018). В 2017 г. РШМ занимал пятое место в структуре онкологической заболеваемости и десятое - в структуре смертности женщин России (Ашрафян Л.А. и соавт., 2019). При этом РШМ в последнее десятилетие молодеет – уже в 2012г. он лидировал в когорте пациенток 30-39 лет (24,0%), а доля женщин моложе 30 лет в общей возрастной структуре смертности от РШМ составляла 8,9% (Каприн А. Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2014).

Вместе с тем для РШМ четко обозначен этиологический фактор – вирус папилломы человека (ВПЧ), достаточно изучен первый каскад молекулярно-генетических процессов (белки Е6, Е7, теломеразная активность). Наряду с цитологическим скринингом это открывает возможности использования ряда молекулярно-биологических тестов, указывающих на канцерогенную направленность при различных вариантах дисплазий шейки матки. Одним из перспективных направлений отечественные исследователи заслуженно считают разработку прогностических методик, включающих ВПЧ-тестирование и способных объективизировать риск неопластической трансформации (Минкина Г.Н., 2017; Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Кузнецов И.Н., 2018; Туранова О.В., 2019). Это оправдано с позиций современных представлений о ее патогенезе, ключевыми механизмами которого признаны инфицирование ВПЧ, усиление пролиферативной активности пораженных тканей, снижение апоптоза, нарушение баланса метаболитов эстрогенов, аномальные эпигенетические изменения (Бибнева Т.Н. и соавт., 2016). Прогнозирование онкориска соответствует парадигме 4П-медицины, с доминированием «предикции» и «превентивности» (Пальцев М.А., Белушкина Н.Н., Чабан Е.А., 2015).

Однако даже при успешном скрининге в случае бессимптомного течения ВПЧ-инфекции шейки матки крайне сложно оценить риск ее прогрессивного течения у пациенток с «малыми» формами поражения («lesser abnormalities») (Роговская С.И. и соавт., 2016; Байрамова Г.Р. и соавт., 2019; Bogani G. et al., 2017). Поэтому диссертационная работа, имеющая

целью повысить эффективность диагностики и разработать дифференцированную тактику ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки в зависимости от степени и риска прогрессии патологического процесса на основании клинических, морфологических, молекулярно-генетических методов исследования, актуальна, своевременна и практически значима.

Обоснованность и достоверность полученных результатов. Цель исследования сформулирована четко и по существу, полноценно раскрыта в поставленных автором задачах. В ходе исследования проведен ретроспективный анализ встречаемости «малых» форм поражения шейки матки у 444 ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста (38 ± 4 лет) с нормальными и аномальными результатами цитологического заключения, а также анализ результатов оценки их качества жизни (анкеты EQ-5D-5L, EuroQol). Дизайн проспективного когортного исследования предусматривал ВПЧ-типирование с определением вирусной нагрузки, расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование, определение уровня экспрессии мРНК генов *MKI67*, *CDKN2A*, *MYBL2*, *CCNB1*, *CDK1*, *KIF14*, *CCND1*, *EXO1*, *TOP2A*, *UBE2T*, *MYC*, *DROSHA*, *BCL2*, *BAG1*, *ESR1*, *PGR*, *EGFR*, *ANLN*, *ITGAV*, *IFNAR1*, *IL1RN*, *OSM*, *OSMR*, *PD-L1*, *CD166*, *SERPINB5* в соскобах эпителия шейки матки и клинико-статистический анализ массива данных 211 женщин (средний возраст $28,5 \pm 6,1$ лет). Пациенток, вошедших в исследование, стратифицировали на 4 исследуемые подгруппы ($n=160$) в зависимости от цитологического заключения и наличия ВПЧ высокого риска и группу контроля ($n=51$). Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высокоинформативны. Следует подчеркнуть выбор инструментов статистического анализа и прогноза (метод логистической регрессии, ROC-анализ), которые позволили автору полно и убедительно ответить на поставленные задачи.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений.

Однако считаю необходимым сделать замечание, что в автореферате отсутствует должное описание методов статистической обработки данных в соответствующем его разделе.

Научная новизна диссертационной работы очевидна. Получены приоритетные данные, дополняющие сведения о распространенности среди ВПЧ-позитивных женщин, обращающихся за амбулаторно-поликлинической помощью, «малых» форм поражения шейки матки, уточнена их структура. Установлено, что «малые» формы наблюдаются у 80,6% носителей ВПЧ, среди них преобладают NILM (54,7%) и LSIL (17,8%). Подтверждена известная закономерность снижения качества жизни у пациенток с ВПЧ-инфекцией и аномальными результатами цитологического заключения за счет психологического компонента (тревожность, канцерофобия, страх инвазивных манипуляций, сексуальная дисфункция).

Автором сформулирована патогенетическая концепция «начального этапа формирования неопластической трансформации» в контексте взаимосвязи носительства ВПЧ высокого онкогенного риска, снижения уровня экспрессии мРНК генов *ESR1* и *PGR*, а также маркера апоптоза *BAG1* и повышения уровня экспрессии мРНК гена *PD-L1*, отвечающего за иммунорегуляцию клетки. Определены доминирующие типы ВПЧ высокого риска в изучаемой когорте – ими оказались ВПЧ 16 типа (38,7%), 31 (14,7%), 52 (12,4%), 58 (11,6%), 66 (11,9%), 39 (10,9%), 51 (10,9%), 59 (10,1%), менее 10% каждый составили 18, 56, 33, 35, 53, 68 и 45 типы. В то же время прогрессия у пациенток с «малыми» формами поражения была значимо чаще обусловлена персистенцией ВПЧ 16 (45,8%), 58 (13,5%), 39 (11,9%), 18 и 51 (по 10,2%) типов. Автором расширены существующие представления о патогенетической роли различных типов ВПЧ, с учетом степени вероятности их онкогенности, в формировании CIN+, в том числе как моноинфекции.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс необходимых диагностических методов, включая оценку экспрессии мРНК. Показано, что по мере нарастания степени тяжести

неоплазии повышается уровень экспрессии маркеров пролиферации (*MKI67*, *CDKN2A*, *MYBL2*, *CCNB1*, *CDK1*, *KIF14*), репликации и репарации ДНК (*EXO1*, *TOP2A*), маркеров, отвечающих за супрессию опухолевого процесса (*SERPINB5*), убиквитинирования белков (*UBE2T*), ростового фактора (*EGFR*), иммунорегуляции клетки (*PD-L1*), миграции, инвазии и организации цитоскелета клетки (*ANLN*), а также проонкогена (*MYC*). В то же время уровни маркеров апоптоза (*BAG1*, *BCL2*), рецепторов гормонов (*PGR*, *ESR1*) и циклина D снижаются. При регрессе же заболевания и элиминации ВПЧ значительно снижается экспрессия маркеров пролиферации и регуляции клеточного цикла (*MKI67*, *CDKN2A*, *MYBL2*), убиквитинирования белков (*UBE2T*) и формирования цитоскелета клетки (*ANLN*).

Определены предикторы и разработана высокоспецифичная (100%) модель расчета индивидуального индекса риска прогрессии (ИРП) с помощью метода логистической регрессии, учитывающего уровень экспрессии мРНК 11 генов *MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2*, а также наличие ВПЧ высокого онкогенного риска. При значении ИРП менее или равно 50 баллам риск прогрессии заболевания и развития РШМ считается низким; если значение более 50 баллов, то риск считается высоким. Модель была валидизирована в течение 24 месяцев. Установлено, что прогностическая ценность определения ИРП для «малых» форм поражения эпителия шейки матки составляет 65,6%, прогностическая ценность отрицательного результата - 91,4%.

Теоретическая и практическая значимость. В диссертационной работе значительно расширены и углублены существующие представления о патогенезе возможной онкотрансформации у ВПЧ0-позитивных пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки. Научно обоснована необходимость дифференцированного выбора тактики ведения пациенток изучаемой когорты.

Практическому здравоохранению предложена апробированная в клинической практике эффективная прогностическая модель, позволяющая

математически объективизировать степень индивидуального риска прогрессии ВПЧ-инфекции и отслеживать ее в динамике. На основании полученных результатов разработан модифицированный алгоритм ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки с учетом клинических и молекулярно-генетических предикторов прогрессии заболевания, позволяющий выделять группы риска развития HSIL и РШМ.

Оценка содержания диссертации. Работа написана грамотным литературным языком, изложена в монографическом стиле на 148 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Представлены клинические наблюдения автора. Список литературы содержит 132 источника, текст проиллюстрирован 29 рисунками и 26 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, личный вклад автора. Почему-то отсутствует раздел теоретической значимости работы.

В обзоре литературы отображен современный глобальный взгляд на возможности диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, типовой принадлежности ВПЧ, роли его и молекулярно-генетических маркеров в формировании неопластических процессов.

Во второй главе раскрыты дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, показан объем выборки, описаны клинико-лабораторные исследования, в том числе специальные методы с определением мРНК функциональных генов человека. Автором подробно рассмотрен и описан каждый метод исследования, приведены таблицы по всем необходимым данным.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований, анализ которых был представлен мною выше.

В обсуждении дан подробный анализ полученных соискателем результатов, их оценка с позиции клинициста, а также проведено сопоставление с данными и мнением других авторов. Глава изложена в дискуссионном плане со ссылками на литературные источники. Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, умеющем решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

Диссертация отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора, завершается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Проведенный объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, выводы обоснованы. Практические рекомендации изложены в виде удобного алгоритма, соответствуют выводам и воспроизводимы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает всю красоту палитры полученных результатов, которые отражены в 19 публикациях, 6 из них - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе 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 законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - совершенствование тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с заболеваниями шейки матки, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация Сычевой Елены Геннадьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 01 октября 2018г. №1168), 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 с курсом перинатологии
Медицинского института

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства

образования и науки Российской Федерации

доктор медицинских наук

(14.01.01 – акушерство и гинекология)

профессор

Хамошина Борисовна

117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 61

+7(495)434-53-00

mbax99@yandex.ru

Подпись д.м.н., профессор М.Б. Хамошиной заверяю

Ученый секретарь РУДН

доктор физико-математических наук

профессор

Савчин Владимир Михайлович



20202