

Отзыв

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Минкиной Галины Николаевны на диссертационную работу Гусакова Кирилла Ильича «Тактика ведения пациенток, вакцинированных от ВПЧ, с применением комплекса клинических, молекулярно-генетических и протеомных методов исследований», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

В течение последних трех десятилетий было проведено множество исследований, направленных на изучение влияния вакцины от вируса папилломы человека (ВПЧ) на возникновение и развитие ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. Буквально десять лет назад среди ученых преобладало мнение о беспрекословной стопроцентной эффективности вакцинации в отношении предотвращения ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки (РШМ), однако в последнее время появляется все большее количество публикаций, посвященных выявлению других типов ВПЧ канцерогенного риска у ранее вакцинированных женщин. Многие исследователи связывают рост ВПЧ-ассоциированной патологии с увеличением в популяции доли невакцинальных типов ВПЧ высокого канцерогенного риска, однако исследований касательно данной проблемы не проводилось.

Как известно, четырехвалентная вакцина от ВПЧ оказывает защиту от низкоонкогенных 6 и 11 и злокачественных типов ВПЧ 16 и 18. По данным литературы ВПЧ 16 типа вызывает до 80% РШМ. Однако в связи с мировым трендом на внедрение Национальных программ вакцинации от ВПЧ как девочек, так и мальчиков до начала половой жизни, на первый план начали

выходить другие типы ВПЧ, онкогенный потенциал которых ранее недооценивался.

В целом, научных работ, посвященных анализу результатов ВПЧ-генотипирования широкого спектра типов ВПЧ у вакцинированных женщин в мировой литературе крайне мало, в России же данные исследования и вовсе отсутствуют. Крайне интересной представляется информация о полном отсутствии или о наличии невакцинальных или даже вакцинальных типов ВПЧ у ранее вакцинированных пациенток как до, так и после полового дебюта.

Особенно актуальным данное исследование может быть для России, где, по данным статистики, в течение последнего десятилетия отмечается более 20% прирост случаев РШМ среди женщин репродуктивного возраста. Подобные цифры исследователи связывают с поздним обнаружением заболевания у пациенток. При наличии в арсенале врача эффективного инструмента ранней диагностики ВПЧ-ассоциированной патологии может значительно изменить данную ситуацию. Ученые многих стран сфокусировали внимание на поиске биомаркеров ВПЧ-ассоциированных заболеваний, т.к. они могут быть определены в большом количестве биологических сред, в том числе не требующих инвазивного забора.

Исходя из вышеизложенного выполненная диссертационная работа, посвященная совершенствованию алгоритма обследования, в том числе и ранней диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, несомненно, представляется актуальной и важной, как в научном, так и в практическом плане.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

В работе представлен всесторонний анализ клинико-анамнестических данных и результатов исследований 141 женщины, обратившейся в научно-

поликлиническое отделение ФГБУ НМИЦ АГП им В.И.Кулакова, что является достаточным объемом выборки для получения достоверных результатов. Методы исследования, использованные в работе современные, высоко информативны и соответствуют поставленным задачам, статистическая обработка полученных данных проведена на высоком уровне, что обеспечивает достоверность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе представлены результаты ВПЧ-генотипирования 62 женщин, вакцинированных от ВПЧ четырехвалентной вакциной. С научной точки зрения важным является отсутствие вируса в подгруппе женщин, вакцинированных до начала половой жизни. В подгруппе пациенток, вакцинированных после полового дебюта, встречались как невакцинальные, так и вакцинальные типы: подобный результат автор связывает с наличием ВПЧ у данных пациенток до проведения вакцинации, что еще раз подчеркивает (строго) профилактический профиль вакцины.

В диссертации проанализирована встречаемость вакцинированных пациенток в общей структуре женщин, обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. В виду отсутствия регистра учета данных о проведенной вакцинации на всероссийском уровне, представленная в данной диссертационной работе статистика крайне значима для формирования клинического взгляда на существующую проблему, особенно при сравнении со статистикой других стран, в которых подобные регистры используются успешно в научной и клинической практике.

Представляется важным, что, несмотря на отсутствие изменений при цитологическом исследовании, в группе ВПЧ-положительных пациенток (ВПЧ высокого онкогенного риска), вакцинированных после начала половой жизни были обнаружены неспецифические кольпоскопические признаки поражения эпителия шейки матки, явившиеся показаниями для проведения биопсии и последующего гистологического исследования полученного материала. Следует отметить, что среди вакцинированных пациенток ни в одном случае не был выявлен HSIL, при этом у 10% из них был установлен диагноз LSIL.

При дальнейшей оценке результатов ВПЧ-генотипирования автором представлены данные о статистически достоверном снижении инфицирования вакцинированных пациенток ВПЧ конкретными филогенетическими группами – А7 и А9, по сравнению с группами контроля. Данная находка имеет важное научное значение и свидетельствует о подтверждении перекрестной защиты вакцины, спор о существовании которой в литературе продолжается в течение долгого времени.

Впервые у вакцинированных женщин автором в качестве среды для поиска точных ранних биомаркеров ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия шейки матки была выбрана цервикалоагинальная жидкость (ЦВЖ) и проведена оценка ее протеомного состава с помощью масс-спектрометрии. На основании анализа была сформирована панель из 9 белков ЦВЖ, ответственных за процессы местного иммунитета и противовирусной защиты, уровень экспрессии которых у ВПЧ-положительных пациенток достоверно изменялся, по сравнению с ВПЧ-отрицательными.

Практическая значимость

Приведенные автором практические рекомендации имеют большое значение для клинической практики и так или иначе нацелены на раннее выявление групп риска развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки среди вакцинированных женщин.

В данной диссертационной работе автором продемонстрировано, что, вне зависимости от проведения вакцинации как до, так и после начала половой жизни, всем пациенткам рекомендуется проведение ВПЧ-генотипирования. При этом, у вакцинированных после начала половой жизни требуется определение ВПЧ широкого спектра с целью определения ВПЧ высокого канцерогенного риска. Автор особенно указывает на практическую значимость ВПЧ-типирования, даже при нормальной цитологической картине, т.к. женщины с наличием других типов ВПЧ высокого канцерогенного риска могут находиться в группе высокого риска развития ВПЧ-ассоциированной патологии.

Согласно результатам диссертационной работы, при наличии других типов ВПЧ канцерогенного риска, требуется проведение кольпоскопии для исключения ложноотрицательных результатов цитологии, в виду вариабельной чувствительности метода.

Бесспорно, в перспективе наибольшую практическую значимость для врачей акушеров-гинекологов будет иметь определение панели 9 белков ЦВЖ, участвующих в иммунных и противовирусных процессах, которая может быть использована для вакцинированных ВПЧ-положительных пациенток с целью раннего выявления групп риска развития CIN.

Оценка содержания работы

Диссертация оформлена по традиционному плану, включает в себя введение и обзор литературы, описания методов исследования и клинической характеристики пациенток, изложение результатов исследований и их

обсуждение. Во введении кратко, но емко раскрыт вопрос актуальности выбранной темы, научная и практическая значимость исследования, четко определены основные цели и задачи работы, критерии включения и исключения.

С интересом читается обзор литературы, написанный литературным языком, с анализом данных научных публикаций последних лет. Кроме того, автор подробно описывает существующие классификационные системы, анализирует распространенность РШМ и предраковых заболеваний шейки матки, механизмы диагностики. В главе материалы и методы автором представлен дизайн исследования, дано подробное описание использованных лабораторных и специальных методов исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, проведен подробный анализ клинико-anamнестических и лабораторных данных, описывающих новые методы диагностики. Обращает внимание объемный ретроспективный анализ, проведенный автором на основе архивного материала более 600 историй болезни, что потребовало от автора значительного усердия, в результате которого получены сравнительные данные о частоте встречаемости вакцинированных женщин в общей структуре пациенток, а также о относительно высокой частоте ВПЧ-положительных пациенток. Полученные результаты ретроспективного исследования понятны и подтверждают данные литературы, так, среди обследуемых пациенток ВПЧ встречался более, чем в 3 раза чаще в группе невакцинированных пациенток.

Безусловно, важной частью работы также являлся проспективное исследование 141 пациентки, проведенное с целью оценки вакцинальных и невакцинальных типов ВПЧ, а также уровней экспрессии белков ЦВЖ и мРНК генов. Было сформировано 3 группы исследуемых пациенток: вакцинированные женщины, разделенные на 2 подгруппы (вакцинированные до и после полового дебюта) и группы контроля, включающие

невакцинированных пациенток с цитологическим заключением NILM и HSIL.

Информация подается в доступной форме, работа проиллюстрирована 26 рисунками, 15 графиками и 3 приложениями.

В главе “Обсуждение” сопоставляются результаты собственных исследований с результатами других авторов. В данной главе просматривается аналитический подход к проблеме, из нее логично вытекают выводы и практические рекомендации. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и могут использоваться в работе научных и лечебных учреждений здравоохранения. По результатам диссертационной работы опубликованы 15 научных работ, из которых 6 в журналах, рекомендованных ВАК. 1 научная работа составлена на английском языке, опубликована в зарубежном журнале, индексируемом SCOPUS.

Заключение

Диссертационная работа Гусакова Кирилла Ильича «Тактика ведения пациенток, вакцинированных от ВПЧ, с применением комплекса клинических, молекулярно-генетических и протеомных методов исследований» является законченной научно-квалификационной работой, содержит новые решения актуальных клинических и научных задач акушерства и гинекологии.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Гусакова Кирилла Ильича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от

02.08.2019 г. №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

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



лаевна

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Тел: 8 (495) 609-67-00

e-mail: mamu@mamu.ru



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

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



Александрович

«20» января 2021 г.