

Отзыв

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мингалевой Наталии Вячеславовны 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

Несмотря на длительную историю изучения и накопленный клинический опыт диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, проблема ведения вакцинированных от ВПЧ женщин окончательно не решена. Эффективность вакцинации в предотвращении предраковых заболеваний и рака шейки матки (РШМ), вызываемых вакцинальными типами вируса, не вызывает сомнений, однако, судя по результатам недавних исследований, у вакцинированных пациенток все чаще выявляются типы ВПЧ высокого риска, не входящие в состав вакцины. Данный факт вызывает крайнюю настороженность у клиницистов, занимающихся этой проблемой, ведь уже несколько лет считалось, что вакцинированные женщины защищены от РШМ полностью.

Считается, что вакцинация изучена всесторонне, однако вплоть до сегодняшнего дня нет единого мнения исследователей по целому ряду важных вопросов, таких как перекрестная защита вакцинации от других типов ВПЧ, непосредственно не входящих в ее состав. Описано более ста типов вируса рода альфа, сгруппированных в виды в соответствии со схожестью строения оболочки L1. Входящие в состав вакцины высокоонкогенные типы 16 и 18 относятся к филогенетическим группам А7 и А9 и, исходя из схожести строения вирусов одной группы, можно ожидать

протективный эффект вакцинации от остальных типов ВПЧ, также входящих в данные группы.

Учитывая то, что подавляющее большинство типов ВПЧ филогенетических групп А7 и А9 являются высокоонкогенными, подтверждение перекрестной защиты можно считать еще одним крайне важным фактором для проведения вакцинации на Национальном уровне. Однако существуют вирусы высокой степени риска, не входящие в представленные группы, например, ВПЧ групп А5, А6, А11 и несколько других типов, степень злокачественности которых еще не определена.

При анализе статистики заболеваемости отмечается ежегодный прирост числа пациенток репродуктивного возраста с РШМ. До возникновения РШМ, клетки эпителия шейки матки претерпевают несколько стадий неопластической трансформации, обнаружение которых является задачей клинициста.

В этой связи вновь крайне актуальным становится изучение методов точной ранней диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и особенно – ранних неинвазивных биомаркеров патологии шейки матки. В последнее время внимание исследователей направлено на поиск оптимальной среды для поиска биомаркеров ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Имеются работы, в которых изучалась диагностическая ценность цервикопителиальной жидкости (ЦВЖ) при применении метода масс-спектрометрии, но данных относительно вакцинированных от ВПЧ женщин в литературе не представлено.

Учитывая все многообразие типов вируса папилломы человека, обнаружение подобных биомаркеров для вакцинированных женщин в ЦВЖ можно рассматривать, как огромное достижение для клинической практики.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Цель проведенного исследования сформулирована четко и полноценно раскрыта в представленных автором задачах. В ходе работы изучены результаты обследования 141 женщины репродуктивного возраста, включая 62 вакцинированных женщин, 79 пациенток контрольных групп. Кроме того, стоит отметить значительное по объему ретроспективное исследование, направленное на определение частоты встречаемости вакцинированных пациенток среди женщин, обратившихся для исследования состояния шейки матки, которое включало анализ медицинской документации более 600 женщин.

Автором проведен всеобъемлющий сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациенток, а также результатов инструментальных и лабораторных обследований. Наиболее современными и технологичными методами, используемыми в работе, были оценка экспрессии мРНК генов с помощью ПЦР и протеомный анализ ЦВЖ методом масс-спектрометрии.

Таким образом, методы, применяемые в диссертационной работе, являются современными и высокоинформативными, а статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность результатов исследований. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы четко, обоснованы приведенными результатами и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна

На основании проведенного исследования представлены данные о частоте встречаемости вакцинированных женщин в общей структуре российских женщин, обратившихся для исследования состояния шейки матки. Данный вопрос до настоящего времени не был освещен в научной

литературе в связи с отсутствием Национальных программ вакцинации и отсутствия реестров, содержащих информацию о вакцинированных пациентках. Автором представлены данные о перекрестной защите четырехвалентной вакцины от ВПЧ филогенетических групп А9 и А7, было выявлено статистически значимое снижение встречаемости ВПЧ данных групп среди вакцинированных пациенток по сравнению с невакцинированными пациентками групп контроля.

Особый научный интерес представляют данные впервые проведенного исследования протеомного состава ЦВЖ методом масс-спектрометрии у вакцинированных женщин, при котором были установлены статистически достоверные изменения уровня 9 белков, участвующих в противовирусной защите: APOB, FABP5, GRN, HP, MUC5AC, OLFM4, PKP1, QSOX1, S100A8.

В диссертационной работе значительно углублены представления об экспрессии мРНК генов вакцинированных женщин. Так, было продемонстрировано значимое снижение уровней MYBL2, SERPINB5, CCNB1 у ВПЧ-отрицательных вакцинированных женщин. Вероятно, снижение дифференциально-экспрессированных генов мРНК является признаком снижения пролиферативной активности клеток и отсутствия активности ВПЧ в них. Автор считает, что данные мРНК можно применять в практике в качестве маркеров благоприятного течения папилломавирусной инфекции у вакцинированных женщин.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Практическая значимость

Диссертационная работа Гусакова К.И. имеет существенную практическую значимость для гинекологии. Стоит отметить важность полученной диагностической панели белков ЦВЖ для ранней диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Данная диагностическая

панель из 9 иммунных белков также может применяться для оценки статуса местного иммунитета. Изменение уровня представленных белков может являться показанием для включения вакцинированных пациенток в группу риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Использование разработанной панели белков расширит арсенал клиницистов для раннего выявления ВПЧ-ассоциированных заболеваний у вакцинированных женщин.

Считаю, что наибольшую практическую значимость для врачей акушеров-гинекологов имеет обоснование автором целесообразности определения ВПЧ - генотипирования максимально возможного широкого спектра типов ВПЧ для вакцинированных женщин.

Именно определение широкого спектра типов ВПЧ позволит выявить другие невакцинальные типы, также способные вызывать неопластическую трансформацию и РШМ.

Суммируя вышесказанное, результаты ВПЧ-генотипирования широкого спектра и диагностическая панель белков ЦВЖ методом масс-спектрометрии определяют тактику ведения вакцинированных пациенток, основная направленность которой заключается в раннем и достоверном выявлении ВПЧ у вакцинированных женщин.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 131 странице печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Во введении раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, грамотно изложена научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы автор подробно останавливается на существующих

классификациях, частоте выявления, клинических проявлениях, патогенезе, методах диагностики, профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

В разделе «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, критерии включения и исключения, технические особенности примененных методик, а также методы статистической обработки полученных результатов.

Глава «Результаты исследований» подробно описывает данные о выявляемости ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, их клинических особенностях, диагностике и профилактике. Предложены совершенно новые способы точной ранней диагностики, о которых говорилось выше.

В главе «Обсуждение» дан подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными других зарубежных исследователей и выводами о перспективах дальнейших исследований в данной области.

В заключительной части диссертации отображены выводы и практические рекомендации, соответствующие теме и содержанию работы. Заключение обобщает полученные данные, итогом работы стало усовершенствование тактики ведения и разработка алгоритма ведения ВПЧ-положительных вакцинированных женщин с применением панели иммунных белков ЦВЖ.

Принципиальных замечаний по работе нет. Оценивая в целом диссертационную работу положительно, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы.

Вопросы:

1. С чем Вы связываете относительно высокую частоту выявления ВПЧ 56 типа в группе вакцинированных пациенток?

2. С чем связано отсутствие морфологически подтвержденного диагноза HSIL у женщин, вакцинированных уже после начала половой жизни?

Следует отметить, что вопросы не касаются основных положений диссертации, а вызваны теоретическим и практическим интересом к проблеме, исследованной в работе, и ни коим образом не снижают ценности полученных результатов и положительной оценки.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Цель исследования диссертационной работы достигнута. Имеющиеся практические рекомендации основаны на выводах и могут быть внедрены в клиническую практику.

Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе, как о зрелом исследователе и клиницисте, умеющим решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

Полученные результаты были отражены в 15 публикациях, 6 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, а также доложены на российских и международных конгрессах.

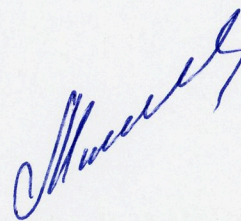
Заключение

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, в которой решена научная задача оптимизации ведения вакцинированных от ВПЧ пациенток, имеющая важное значение для 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 02.08.2019г. №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
Медицинский университет» МЗ России
Профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии ФПК и ППС
г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4



Мингалева Наталия Вячеславовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мингалевой Н.В.
«заверяю»:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор философских наук, профессор



Ковелина Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Юридический адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. М. Седина, 4
Официальный сайт организации: <http://ksma.ru>
Телефон: 8 (861) 268-36-84
E-mail: corpus@ksma.ru

14 января 2021 год