

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Лединой Антонины Виталиевны на диссертационную работу Горринг Хавы Израилловны «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции у женщин», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность диссертационной работы.**

При интраэпителиальных неопластических процессах влагалища и шейки матки частота идентификации вируса папилломы человека (ВПЧ) составляет более 90%. Нарушение микробиоценоза влагалища является фактором и благоприятным фоном для инфицирования и дальнейшей персистенции высокоонкогенных типов ПВИ. Гиперэкспрессия онкобелков (Е6, Е7, приводя к иммуносупрессии на местном уровне, способствует переходу вирусной инфекции из эписомальной в стадию интегративную. В эпителии шейки матки ВПЧ способен персистировать достаточно долго, при этом у части женщин может произойти спонтанная элиминация вирусов, у других – прогрессирование инфекционного процесса до субклинических, клинических форм, рецидива заболевания. Персистенция и прогрессирование процесса касается даже тех случаев, когда проводилось хирургическое лечение (петлевая эксцизионная процедура) интраэпителиальных неоплазий. В связи с этим, особое значение заслуживают изучение вопросов персистирования ВПЧ, в том числе при латентных и субклинических формах ПВИ, как наиболее частых, динамичных в плане эффекта консервативной терапии. Анализ данных научной литературы показывает, что распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки связан с целым рядом причин: нарушением локального гомеостаза, иммунными изменениями во влагалище и эндоцервиксе, окислительными и

биохимическими сдвигами, которые ведут к изменению нормальной микрофлоры влагалища и, в последующем, к клинической реализации ПВИ.

Особые дискуссии в настоящее время вызывает тактика ведения пациенток с носительством ВПЧ высокого канцерогенного риска (латентные формы ПВИ) и с минимальными, видимыми только при кольпоскопическом исследовании и гистологически подтверждаемыми субклиническими формами. Отсутствие четких предписаний и рекомендаций обуславливает разнообразие подходов к ведению таких пациенток (от пассивного наблюдения до активного применения противовирусных, иммуномодулирующих препаратов, деструктивных и эксцизионных методов лечения), без учета патогенетических механизмов развития неопластических процессов. В значительной степени это связано с продолжающимся изучением механизмов нарушения гомеостаза при ВПЧ инфицировании.

Таким образом, актуальность изучения патогенеза, разработка алгоритмов ведения женщин с латентными и субклиническими формами ПВИ с учетом иммунных, цитологических, биохимических, гормональных, оксидативных показателей соответствует тенденциям современной науки. В этой связи целесообразным является изучение возможности предупреждения персистенции и прогрессирования папилломавирусной инфекции как главного этиологического фактора рака шейки матки, основанного на восстановлении местного иммунитета и усилении антиокислительной защиты. Учитывая отсутствие специфических противовирусных и иммуностропных лекарственных средств, направленных непосредственно на инактивацию папилломавирусов, продолжается углубленное изучение эффектов вакцин против ВПЧ, которые, по данным отечественных и зарубежных исследований, способны дать положительный эффект при использовании их в комплексной терапии дисплазии влагалища и шейки матки. Причем количество исследований, посвященных различным аспектам применения профилактических вакцин при

лечении женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки различной степени тяжести возросло в последние годы.

Целью исследования Горринг Хава Израйловна ставит повышение эффективности вторичной профилактики рака нижнего отдела генитального тракта путем разработки алгоритма ведения пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции у женщин. В работе изучается возможность и целесообразность применения вакцинации против ВПЧ у этой группы пациенток с целью вторичной профилактики неопластических процессов; изучаются эпидемиологические аспекты ПВИ в крае, особенности нарушений вагинального микробиоценоза, цитокинового статуса, молекулярные маркеры экспрессии белков-регуляторов апоптоза, пролиферации, метаболитов эстрогенов и другие, то есть решается обширный круг задач. Дизайн исследования четко спланирован.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Горринг Х.И. представлены результаты исследований, научные выводы, достоверность которых не вызывает сомнений и подтверждается достаточным количеством включенных (436) пациенток (182 с латентными и 254 субклиническими формами ПВИ), а также большим количеством проведенных исследований – 30 072.

Научная новизна работы заключается в патогенетическом обосновании коррекции изменений гомеостаза вагинальной и цервикальной жидкости, восстановления состояния эпителиев для предупреждения длительной персистенции ПВИ и развития клинических ее проявлений. Сформированы новые подходы к ведению женщин с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции, с учетом возможного регресса/прогресса процесса, включающие вирусологическое исследование (ПЦР ВКР),

жидкостную цитологию, кольпоскопию, экспрессию ряда маркеров прогрессирования неоплазии (p16ink4a, Ki-67, p53mut, bcl-2, c-erb-B2, E6, E7, PCNA, 2-ONE/16a-ONEi). Предложены методы профилактики прогрессирования субклинических форм ПВИ с применением вакцины против ВПЧ.

Горринг Х.И. разработан алгоритм ведения инфицированных ВПЧ ВКР пациенток с субклиническими формами ПВИ.

Особый интерес, как с теоретической, так и с практической точки зрения, представляет проведенное комплексное эпидемиологическое исследование распространенности носительства папилломавирусной инфекции в Краснодарском крае. Это позволило не только систематизировать полученные данные и составить прогноз развития ВПЧ-ассоциированной патологии нижнего отдела генитального тракта в крае, но составить индивидуальные прогностические таблицы риска перехода латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции в вагинальную/цервикальную неоплазию.

Обоснованность научных положений, рекомендаций и достоверность результатов, выводов исследования подтверждается тщательностью и корректностью проведенного математического анализа.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Полученные Горринг Хавой Израиловной результаты исследования расширяют представления о механизмах развития неопластических процессов во влагалище и шейке матки при ВПЧ-инфицировании и вносят собственный вклад в понимание патогенетических аспектов развития рака нижнего отдела гениталий. Результаты работы внедряются в систему здравоохранения в Краснодарском крае. Предложенные молекулярно-генетические предикторы прогнозирования прогресса ПВИ, алгоритм ведения пациенток с латентными и субклинических форм ПВИ позволили повысить эффективность терапии

латентных форм папилломавирусной инфекции в 3,6 раз по критерию риска реализации неопластических процессов в CIN за пятилетний срок мониторинга и в 2,6 раз по критериям оценки вирусной нагрузки ВПЧ ВКР. ВПЧ-вакцинация при субклинических формах ПВИ в 2,7 раза чаще приводила к нормализации кольпоскопической кольпоскопической картины ( $75,9 \pm 4,4\%$  «нормальных» кольпоскопических картин против  $27,8 \pm 7,3\%$  - при пассивном наблюдении).

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Для достижения поставленной цели соискатель использует современные методы обследования, оценки полученных результатов, исследует и критически анализирует известные достижения и теоретические положения других авторов по вопросам профилактики и лечения ассоциированной с вирусом папилломы человека патологии нижнего отдела гениталий у женщин. Объем выборки является репрезентативным, группы сформированы в соответствии с правилами рандомизации.

Список использованной литературы содержит 107 источников (50 отечественных и 57 иностранных авторов). Выводы, сформулированные Горринг Х.И. обоснованы и достоверны, опираются на результаты и статистический анализ представленного материала.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертация Х.И. Горринг изложена на 152 страницах компьютерного текста, представляет материал, оформленный стандартно, по общепринятой схеме и включает разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список литературы».

Во **введении** обосновывается актуальность диссертационного исследования, важность и необходимость дальнейших исследований,

направленных поиски новых или более широкое внедрение известных методов профилактики онкологических процессов вульвы, влагалища и шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека. Горринг Х.И. обоснована целесообразность научных исследований по данной теме, сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна и практическая значимость, указаны основные положения, выносимые на защиту.

В **первой** главе "Патогенетические особенности папилломавирусной инфекции (Обзор литературы)", написанной лаконично и информативно, хорошим литературным языком, дана характеристика вируса папилломы человека, эпидемиологическая оценка распространенности, механизмы инфицирования, патогенность и факторы онкогенности инфекции, особенности влияния на иммунитет, современные возможности диагностики, течения и лечения, профилактики ВПЧ-ассоциированной патологии у женщин.

Во **второй** главе «Материалы и методы исследования» подробно изложены методы диагностики, описана методология лабораторных исследований, применяемых в диссертационном исследовании.

**Третья** глава содержит результаты собственных исследований, включая эпидемиологический анализ латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции у женщин Краснодарского края. Представлены данные по территориальному картированию латентных и субклинических форм папилломавирусной инфекции в крае. Автором проведен подробный анализ данных анамнеза общего и репродуктивного, факторов риска развития неоплазии, данные клинического, молекулярно-биологического, цитологического и морфологического методов обследования пациенток с субклиническими формами папилломавирусной инфекции. Предложен и проведен расчет прогностических критериев ВПЧ-ассоциированной патологии нижнего отдела гениталий. В данной главе также представлены результаты ведения пациенток с латентной и субклинической формами папилломавирусной

инфекции, обоснована целесообразность и сравнительная эффективность введения в лечебно-профилактических целях квадριвалентной рекомбинантной вакцины против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов.

**Четвертая** глава является заключительной, содержит многостороннее обсуждение полученных результатов, сопоставление их с данными других исследований, с акцентом на наиболее важные стороны полученного соискателем фактического материала.

В **пятой** главе представлен алгоритм ведения пациенток с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции, основанный на систематизации проанализированных клинических, микробиологических, иммунологических, цитохимических и молекулярно-биологических факторов, изученных у женщин с ВПЧ инфекцией нижнего отдела генитального тракта.

Материал работы логично представлен, изложен последовательно. Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведенного лично автором. Они вытекают из поставленных задач и имеют важное научное и практическое значение. Работа иллюстрирована 61 таблицей, 47 рисунками и 3 схемами, которые наглядно отражают объем и качество проведенных исследований. Результаты работы доложены и представлены на конференциях различного уровня.

Диссертация имеет законченный характер, поставленные в ней задачи решены, цель достигнута, проведено обсуждение полученных результатов и их сопоставительный анализ с данными литературы, научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов исследований и полностью им соответствуют.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертационной работы, соответствует ее содержанию, оформлен согласно

принятым требованиям. Опубликованные научные работы (в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК и 3 – в SCOPUS) отражают содержание выполненного исследования.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. На мой взгляд целесообразным было бы вынести результаты лечения в отдельную главу, что более удобно при изучении диссертационной работы. Кроме того, в тексте диссертации имеются стилистические и оформительские недочеты, которых не лишена любая творческая работа, имеются неточности цитирования. Несмотря на положительную оценку диссертационной работы, имеется ряд уточняющих вопросов:

1. Каким образом было установлена латентная форма ПВИ у пациенток, что явилось критерием включения пациенток в данную группу изучения?
2. Работа включает большое количество исследований, причем из 30072 больше половины - это молекулярно-биологические методы. Работа выполнена на стыке двух специальностей: гинекология и молекулярная биология. В процессе исследования привлекались ли для оценки полученных результатов (важных с точки зрения клиники и дальнейшего развития инфекционного процесса) молекулярных биологов?
3. В предложенной работе речь идет о вторичной профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений влагалища и шейки матки. Занимались ли вы первичной профилактикой данного заболевания? И если да, то какие усилия вы в этом предпринимали? Что Вы понимаете под терминами «первичная» и «вторичная» профилактика рака шейки матки?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Горринг Хавы Израиловны «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических форм



папилломавирусной инфекции у женщин», выполненная по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных соискателем исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи – совершенствование профилактики ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных неоплазий, имеющая важное медико-профилактическое и социально-экономическое значение. Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Горринг Хава Израиловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – «Акушерство и гинекология».

**Официальный оппонент:**

Врач акушер-гинеколог женской консультации Клинического госпиталя «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен»), доктор медицинских наук  
Ледина Антонина Виталиевна

27.04.2023

Подпись д.м.н. А.В. Лединой заверяю,  
начальник отдела кадров Клинического госпиталя «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен»)

Белик Ирина Владимировна



121374, Москва, Можайское шоссе, д.2.

Телефон: +7 495 526-60-60

E-mail: [iddk.ok@mcclinics.ru](mailto:iddk.ok@mcclinics.ru)

В диссертационный совет Д 21.2.005.04  
на базе федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(г. Волгоград, ул. Павших борцов, д. 1, 400131)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ  
по диссертации **Горринг Хавы Израиловны**  
на тему «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических  
форм папилломавирусных инфекций у женщин», представленную на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.4 – акушерство и гинекология

Фамилия Имя Отчество	Ледина Антонина Виталиевна
Ученая степень, ученое звание	доктор медицинских наук, доцент
Должность, место основной работы	Врач акушер-гинеколог женской консультации Клинического госпиталя «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен»)
Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Вагинальные выделения: причины, алгоритм ведения пациенток и современные подходы к лечению и профилактике / А. В. Ледина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. -2019.- Т. 7.- № 3.- С. 107-111. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13016.</li><li>2. Онкологические риски и польза гормональной контрацепции: литературный обзор и практические вопросы / Ледина А.В., Короленкова Л.И., Ледин Е.В. // Гинекология.- 2019.-№ 21 (1).- С. 75-79</li><li>3. Рак шейки матки в XXI веке: гинеколог, клинический цитолог, специалист по молекулярным исследованиям/ Шабалова И.П., Ледина А.В., Созаева Л.Г., Шипулина О.Ю., Космачева Н.В., Серегина П.Е., Лешкина Г.В.// Новости клинической цитологии России.- 2018.- Т.22.-</li></ol>

	№3-4.- С.31-36. 4. Болезни вульвы: от воспаления до рака. Инфекции в гинекологической практике: междисциплинарный подход./Ледина А.В., Чернова Н.И.// Женское здоровье и репродукция.-2019.-№11-12 (42-43).-С.5-12. 5. Эндометриоз нижнего отдела гениталий. Тактика лечения./ Роговская С.И., Ледина А.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2020.-Т.19.- №6.- С.83-88.
Индекс	121374
Объект	Клинический госпиталь «Лапино», ООО «Хавен»
Город	Москва
Улица	Можайске шоссе
Дом	2
Телефон	+7 495 526 60 60
e-mail	Idk.ok@mcclinics.ru
web-сайт	www.mamadeti.ru

Врач акушер-гинеколог женской консультации Клинического госпиталя «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен»), доктор медицинских наук



Ледина Антонина Виталевна

Подпись д.м.н. А.В. Лединой заверяю, начальник отдела кадров Клинического госпиталя «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен»)

27.02.2023



Белик Ирина Владимировна

## СОГЛАСИЕ

Я, Ледина Антонина Виталиевна, согласна принять участие в работе диссертационного совета Д 21.2.005.04 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и выступить в качестве официального оппонента диссертационной работы Горринг Хавы Израиловны на тему «Совершенствование тактики ведения латентных и субклинических форм папилломавирусных инфекций у женщин», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология. Подтверждаю, что совместных публикаций с соискателем не имею. Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 21.2.005.04

Врач акушер-гинеколог женской консультации Клинического Госпиталя «Лапино» Общества с ограниченной ответственностью «Хавен», доктор медицинских наук

27.02.2023



Ледина Антонина Виталиевна