

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Лединой Антонины Виталиевны на диссертацию Епифановой Ольги Викторовны на тему: «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Епифановой Ольги Викторовны, посвященное изучению, внедрению современных лабораторных тестов, позволяющих своевременно проводить диагностику неопластических заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека, и соответственно своевременно начинать лечение. Тема является актуальной, злободневной и в связи с отсроченным материнством, и с продолжающимся ростом злокачественных заболеваний шейки матки, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Это диктует необходимость раннего выявления предраковых процессов, которое позволяет проводить лечение с минимальными рисками для дальнейших репродуктивных планов и с учетом высокой онкологической настороженности. Рациональная диагностика цервикальных интраэпителиальных неоплазий и квалифицированный подход к терапии предупреждает прогрессию ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки до инвазивного рака. Патогенетические механизмы интраэпителиальных неоплазий, молекулярно-биологические особенности развития являются предметом их изучения во всем мире. Не до конца понятны механизмы персистенции вируса папилломы человека, его способности уклоняться от защитного иммунного ответа хозяина, и касается это не только репродуктивной системы, но также других органов и систем, в которых ВПЧ способен вызвать неопластические процессы.

Разрабатываемые и внедряемые в практику эффективные диагностические тесты предоставляют нам новые возможности для понимания проблемы. Этому посвящена работа Епифановой Ольги Викторовны на тему: «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени», являющаяся актуальной и своевременной.

Научная новизна работы

Представленная работа несомненно обладает научной новизной. В результате проведенных исследований проанализированы уровни иммунологических показателей в цервикальной слизи у женщин без патологии шейки матки и папилломавирусной инфекции, а также у женщин с CIN I и CIN II, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией. Изучены уровни интерлейкина-18 и γ -интерферона, фактора некроза опухоли- α . На основании проведенных исследований и полученных результатов показано, что степень выраженности изменений в эпителии шейки матки связана с цитокиновой регуляцией, и отклонение уровней цитокинов цервикальной слизи от референсных значений являются значимым критерием оценки состояния эпителия, что важно, как в практическом, так и научном аспектах. На достаточном объеме исследований установлено, что нарушения регуляции и дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводят к персистенции ВПЧ ВКР, и как следствие к возможной прогрессии цервикального поражения. Епифановой О.В. доказана клинико-иммунологическая эффективность противовирусного и иммуномодулирующего препарата гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин («Аллоферон»). Длительное наблюдение за пациентками (в течение 18 месяцев, что соответствует российскими и международными протоколам) позволило сформировать обоснованные подходы и схемы терапии с целью оптимизации ведения

пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I-II степени и добиться стойкого терапевтического эффекта при отсутствии рецидивов.

Степень обоснованности результатов работы, научных положений, выводов диссертационной работы

Достоверность результатов исследования обеспечена применением современных методов обследования, четкостью представленного дизайна исследования, в связи с чем можно вынести суждение о достоверности и обоснованности выводов и основных положений, выносимых на защиту. Соискателем проведен детальный анализ большого объема источников литературы по проблеме. В работе применены современные методы статистического анализа, выбор которых соответствует характеру первичного материала, цели и задачам диссертационной работы.

Все исследования одобрены локальным этическим комитетом и проведены согласно требованиям, предъявляемым к клиническим исследованиям, с использованием современного оборудования и адекватных методов статистической обработки, что свидетельствует о достаточном уровне доказательности полученных результатов. Обоснованность научных положений отражена в 14 научных работах и докладах соискателя.

Теоретическая и практическая значимость

Основные положения работы базируются на анализе достаточного объема клинических данных. Теоретическая и практическая значимость работы на общероссийском и территориальном (Республика Мордовия) уровнях заключается в установлении наиболее распространенных серотипов ВПЧ, участвующих в формировании клеточной атипии цервикального эпителия; в создании алгоритмов ведения пациенток с CIN I и CIN II, индуцированными папилломавирусной инфекцией, что важно - на основании данных иммунологических параметров цервикальной слизи (IL-18, IFN- γ , TNF- α),

полученных в результате изучения этих показателей у условно здоровых, неинфицированных женщин и пациенток с CIN и персистенцией ВПЧ. Установление референсных значений иммунологических параметров цервикальной слизи (IL-18, IFN- γ , TNF- α) – важный вклад в научную и клиническую базу лабораторных показателей.

Результаты исследований позволяют спрогнозировать течение цервикальных интраэпителиальных неоплазий и оптимизировать тактику ведения и лечения пациенток с CIN. Соискателем еще раз подтверждена, доказана целесообразность применения в комплексе с хирургическим методом лечения противовирусной терапии, направленной на активизацию элиминации вирусной инфекции и предотвращение рецидивов. Важной частью рекомендаций является их профилактическая направленность и посыл к ответственному отношению женщин к своему здоровью.

Структура, объем и содержание работы

Структура работы традиционна. Диссертационная работа изложена на 158 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы содержит 141 источник (85 отечественных и 56 иностранных).

Работа иллюстрирована 43 таблицами и 14 рисунками.

В литературном обзоре приводится информация, определяющая актуальность и значимость выбранной проблемы. Автор отражает современные представления зарубежных и отечественных ученых в проблеме интраэпителиальных неоплазий шейки матки, ассоциированных ВПЧ. Анализ литературы позволил аргументированно выбрать тему, определить ряд нерешенных вопросов, сформулировать цель и задачи исследования.

Во второй главе отражены материалы и методы исследования. В ходе работы проведены клинико-лабораторные тесты у 215 пациенток, обратившихся в амбулаторно-поликлиническую службу. Дизайн исследования выстроен соискателем с учетом этапов работы, зависит от степени тяжести неопластического процесса и отвечает требованиям доказательности. Объем исследований следует признать достаточным для решения поставленных задач, а методы - современными и объективными. С методологической точки зрения работа Епифановой О.В. построена корректно.

Третья глава отражает клиническую характеристику обследованных групп пациентов. Проведено распределение пациенток согласно критериям включения. Соискателем проведен анализ здоровья включенных в исследование женщин, с тщательной оценкой экстрагенитального, акушерско-гинекологического анамнеза, лабораторных показателей, включая иммунологические параметры цервикальной слизи, другие инструментальные методы.

Четвертая глава отражает сравнительный анализ и оценку эффективности вариантов терапии пациенток группы с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени, ассоциированными папилломавирусной инфекцией.

Результаты исследований кратко представлены в резюме в конце каждой из глав и обобщены в главе «Заключение».

Выводы сформулированы четко и являются естественным продолжением фактических результатов работы, точно соответствуют поставленным цели и задачам исследования, их достоверность не вызывает сомнений. Практические рекомендации обоснованы и вытекают из полученных результатов.

По теме диссертации автором опубликовано 14 публикаций, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 1 из базы SCOPUS.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Замечания к научной работе

Работа написана грамотно, оформлена аккуратно, имеют место единичные опечатки, не повлиявшие на научную ценность проведенного исследования.

В целом диссертационная работа расширяет возможности и понимание патогенеза интраэпителиальных неоплазий шейки матки, в большей степени с иммунологических позиций, и открывает новые перспективы в изучении интраэпителиальных неоплазий, рака шейки матки, а главное его профилактики.

Вопросы:

1. Какова стоимость определения иммунологических показателей (IL-18, IFN- γ , TNF- α) в расчете на одну пациентку? Возможно, целесообразно ли включение этих исследований в клинические протоколы?
2. Какие бы мероприятия Вы предложили врачу амбулаторно-поликлинического звена для профилактики рака шейки матки?
3. Привлекались ли для интерпретации полученных результатов специалисты-иммунологи, поскольку данное исследование предполагало изучение ряда иммунологических параметров?

Заключение

Диссертационная работа Елифановой Ольги Викторовны на тему: «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени» посвящена актуальной проблеме гинекологии и медицины, в целом, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по определению значения дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов и местной иммунологической недостаточности в развитии неопластических процессов шейки матки. Результаты исследования иммунологических параметров цервикальной слизи (IL-18, IFN- γ , TNF- α) позволяют

прогнозировать вероятность прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки, а значит своевременно, то есть до развития инвазивного процесса, провести лечение, позволяющее сохранить репродуктивную функцию женщины, что чрезвычайно важно.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Епифановой Ольги Викторовны на тему «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ 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 Епифанова Ольга Викторовна 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. Лединой А.В. 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: idk.ok@mcclinics.ru

В диссертационный совет 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 **Епифановой Ольги Викторовны**

на тему «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени», 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">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: 10.24411/2303-9698-2019-13016.2. 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. 75-793. 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.-

	<p>№.3-4.- С.31-36.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
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 Виталиевна

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

24.02.2023.



Белик Ирина Владимировна

СОГЛАСИЕ

Я, **Ледина Антонина Виталиевна**, согласна принять участие в работе диссертационного совета 21.2.005.04 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и выступить в качестве официального оппонента диссертационной работы по диссертации **Епифановой Ольги Викторовны** на тему «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени», представленную 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 21.2.005.04

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

14.02.2023



Ледина Антонина Виталиевна