

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор – проректор по
научной работе РУДН
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН



А.А. Костин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на основании решения, принятого на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН.

Диссертация Бебневой Тамары Николаевны на тему «Клинико-патогенетические особенности заболеваний шейки матки у беременных» выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Бебнева Тамара Николаевна, 1967 года рождения, гражданка Российской Федерации, в 1990 году окончила медицинский факультет Мордовского ордена Дружбы народов государственного университета имени Н.П. Огарева с присуждением квалификации Врач по специальности «Лечебное дело». С 1991 по 1991 гг. – врач интерн Мордовской республиканской больницы. С 1991 по 1995 гг. – врач акушер-гинеколог ДКЦ №1 г. Москвы. С 1995 по 1997 гг. проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Акушерство и гинекология» в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. С 1997 по 2000 гг. обучалась в академической аспирантуре по специальности «Акушерство и гинекология» в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. В 2001 защитила диссертацию на тему: «Заболевания шейки матки при папилломавирусной инфекции» в диссертационном совете № Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (протокол № 9 от 27 марта 2001 г.) Диплом кандидата наук КТ № 047595 от 29.06.2001г.

С 2002 по 2013 гг. работала научным сотрудником, затем старшим научным сотрудником в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2013 года по настоящее время Бебнева Т.Н. работает в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2013 года – доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института РУДН (работает на условиях внешнего совместительства).

Научный консультант – Хамошина Марина Борисовна, доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН.

Тема диссертационного исследования в окончательной редакции была утверждена на заседании Ученого совета ФНМО РУДН 08 февраля 2022 года, протокол № 2.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

1. Оценка выполненной соискателем работы

Проблема заболеваний шейки матки у беременных остается актуальной проблемой в акушерстве каждый подобный случай заслуживает отдельного внимания.

Диссертация Бебневой Тамары Николаевны является завершенной самостоятельной научно-квалифицированной работой, содержащей решение актуальной задачи акушерства - улучшение диагностики и лечения беременных с заболеваниями шейки матки.

На основании полученных данных разработана современная научная концепция о заболеваниях шейки матки у беременных, дополнена новыми сведениями о комплексной их диагностике, предикторах интраэпителиальных неоплазий шейки матки, риске и предупреждении преждевременного завершения беременности.

Впервые выявлен высокий риск рецидивирующего течения дисбиоза влагалища при папилломавирусной инфекции у беременных.

Доказано снижение частоты преждевременных родов у беременных с папилломавирусной инфекцией в сочетании с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища.

Показано, что после успешного лечения дисбиоза риск досрочного завершения беременности сопоставим с беременными без ВПЧ и нарушений микробиоценоза влагалища.

Автором расширены и дополнены существующие представления о патогенезе заболеваний шейки матки у беременных.

Автором научно обоснованы и внедрены в клиническую практику основные принципы ведения беременных с заболеваниями шейки матки.

2. Личное участие автора в получении научных результатов

Автором лично определены цель и задачи исследования, разработаны методология и дизайн научного исследования, проведены анализ литературных данных, курация пациенток, сбор и стратификация клинического материала, данных лабораторных и инструментальных исследований, статистическая обработка и анализ массива данных полученных результатов, обобщение полученных результатов, написание диссертации.

Исследование предусматривало три этапа: 1 - выборочное поперечное эпидемиологическое исследование; 2 - когортное одномоментное неинтервенционное сравнительное исследование; 3 - открытое проспективное рандомизированное сравнительное интервенционное клиническое исследование в параллельных группах.

На первом этапе работы для выявления распространенности и структуры заболеваний шейки матки, а также распространенности папилломавирусной инфекции при беременности проведено выборочное поперечное эпидемиологическое исследование, в которое вошли 2620 беременных в сроке 10-16 недель.

Второй этап (когортное исследование) был проведен для выявления факторов риска заболеваний шейки матки и папилломавирусной инфекции, предикторов прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий. На этом этапе в исследование вошли 330 пациенток, которые были разделены на две группы по принципу наличия/отсутствия ВПЧ. Среди них были пациентки с заболеваниями шейки матки или без них.

Третий этап представлял собой клиническое исследование, куда были включены 128 беременных, из них – 88 с ВПЧ-положительным статусом и рецидивирующим дисбиозом влагалища во время настоящей беременности.

Все представленные в работе научные положения получены автором лично. Осуществила статистический анализ результатов исследования, на основании которого сформулированы положения, выносимые на защиту, и сделаны обоснованные выводы.

По теме диссертации опубликовано 32 печатных работы, 12 из них в журналах, индексируемых Scopus, 29 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных РУДН и ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

3. Степень достоверности и обоснованности результатов проведенного исследования

Исследование было выполнено на кафедре акушерства и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН (заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Радзинский В.Е.). В качестве клинических баз для проведения исследования

были выбраны: женская консультация филиала «Родильный дом №25» ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (заведующая женской консультацией И.А. Мерзлая), женская консультация №3 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения города Москвы (заведующая женской консультацией Ф.С. Ревазова), ООО «Медицинский женский центр» (главный врач, директор по развитию Т.В Кузнецова).

Результаты исследования подтверждены первичной документацией в виде формализованных историй родов с результатами комплексного обследования, сводных компьютерных таблиц с результатами обследования и данными статистической обработки, социальных и психологических анкет, предметных стекол и компьютерных микрофотографий результатов иммуноцитохимического исследования. Акт проверки первичной документации соответствующей комиссией подтверждает соответствие данных, приведенных в диссертации и печатных работах. Все исследования проводились после получения информированного согласия пациентки и были одобрены комитетом по этике.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ STATISTICA v.7.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США) и SPSS-19 (SPSS: An IBM Company, США). Для определения достоверности различий количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни (непараметрический аналог t-критерия Стьюдента).

Для определения достоверности различий качественных признаков в двух и более группах применяли критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) или критерий Фишера (F).

Многофакторный статистический анализ проводился методом логистической регрессии для дихотомически зависимых переменных. Регрессионный статистический анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона для оценки линейной корреляции и коэффициентов Кендалла и Спирмена для учета возможной нелинейности взаимосвязи. Значение $p < 0,05$ принималось как статистически достоверное, значение $p < 0,1$ расценивалось как тенденция.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в научных статьях и тезисах, доложены, обсуждены и одобрены на форумах, конгрессах и конференциях различного уровня: II Научно-практическая конференция «Здоровье женщины – здоровье нации» (Воронеж, 2018), XXV Юбилейный Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2019), VI Общероссийская конференция «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2019), Общероссийская научно-практическая конференция для акушеров-гинекологов

«Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019), Первый международный конгресс «Мультидисциплинарная эстетическая медицина Science, Practice, Beauty (SPB)» (Санкт-Петербург, 2020), XIV Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2019, 2020, 2021, 2022), XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Москва, 2020), VI Междисциплинарный онлайн-форум с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни. Эстетическая гинекология» (Москва, 2020).

4. Новизна результатов проведенного исследования

Современная научная концепция о заболеваниях шейки матки у беременных дополнена новыми сведениями о комплексной их диагностике, предикторах интраэпителиальных неоплазий шейки матки, риске и предупреждении преждевременного завершения беременности.

Впервые определены факторы риска воспалительных заболеваний и интраэпителиальных неоплазий шейки матки у ВПЧ-инфицированных беременных, связанные с особенностями их социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения.

Показано, что у беременных наибольший показатель вирусной нагрузки определяется для ВПЧ 16 типа по сравнению с другими типами. Определена статистически значимая ассоциация между вирусной нагрузкой ДНК ВПЧ 16 типа и белков-онкомаркеров Ki-67 и p16/ink4a, что отражает наибольшую канцерогенность ВПЧ 16 типа.

Выявлено, что экспрессия генов, контролирующих пролиферацию и клеточную дифференцировку VEGFA, TGF- β и подавляющих апоптоз BCL-2, BAG1 статистически значимо выше для ВПЧ 16 типа по сравнению с другими типами.

Показано, что при наличии HSIL у беременных инфицированных ВПЧ 16 типа увеличивается экспрессия белков-онкомаркеров Ki-67 и p16/ink4a и генов пролиферации VEGFA, TGF- β , BCL-2, BAG1, что может свидетельствовать о высоком риске прогрессирования неоплазии.

Впервые выявлен высокий риск рецидивирующего течения дисбиоза влагалища при папилломавирусной инфекции у беременных. Определен синергизм действия условно-патогенной микрофлоры влагалища и ВПЧ на эпителий шейки матки, который проявляется высокой ассоциацией с интраэпителиальными неоплазиями низкой и высокой степени.

Доказано снижение частоты преждевременных родов у беременных с папилломавирусной инфекцией в сочетании с рецидивирующим течением дисбиоза влагалища. Показано, что после успешного лечения дисбиоза риск досрочного завершения беременности сопоставим с беременными без ВПЧ и нарушений микробиоценоза влагалища.

5. Теоретическая и практическая значимость проведенных исследований

Доказано, что у беременных, инфицированных ВПЧ, имеет место высокая частота воспалительных заболеваний шейки матки с преобладанием дисбиотических изменений микробиоценоза влагалища и высоким риском их рецидивирующего течения, которые имеют сопряженную связь преждевременными родами.

Результаты работы демонстрируют обоснованность комплексной диагностики заболеваний шейки матки и структуры микробных сообществ влагалища у беременных, что позволяет провести своевременное лечение, восстановить нормальный микробиоценоз влагалища, снизить риск рецидивов дисбиоза, невынашивания и недонашивания беременности.

Важным с точки зрения теоретической значимости работы является выявление предикторов прогрессии интраэпителиальных поражений шейки матки – высоких показателей вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа и белков-онкомаркеров Ki-67 и p16/ink4a, экспрессии генов пролиферации VEGFA, TGF- β , BCL-2, BAG1.

Практическое значение имеют выявленные особенности кольпоскопических картин у беременных, что является актуальным для правильной их интерпретации и исключения ненужных инвазивных манипуляций во время беременности.

Результаты исследования имеют практическое значение, заключающееся в том, что разработанный алгоритм диагностики заболеваний шейки матки в период беременности позволяет на основании факторов риска и предикторов предраковых заболеваний подготовить индивидуальный план ведения беременности и послеродового периода с позиции превенции рака шейки матки. Выделение группы риска досрочного завершения беременности на основании Алгоритма позволяет также своевременно провести лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (заведующий кафедрой — Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор В.Е. Радзинский), а также в клиническую практику женских консультаций Департамента здравоохранения города Москвы.

6. Основное содержание диссертации отражено в публикациях автора:

1. Бебнева, Т. Н. Цитологические и кольпоскопические особенности шейки матки у беременных с персистирующей папилломавирусной инфекцией / Т. Н. Бебнева // Доктор.Ру. Специальный выпуск. – 2015. – № 2 (12). – С. 10–13.
2. Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки / Бебнева Т. Н., Радзинский В. Е., Костин И. Н. Покуль Л. В. //

Доктор.Ру. – 2017. – № 9 (138). – С. 33–37.

3. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. — М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 24 с.

4. Бебнева, Т.Н. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – № 1. – С. 49–56.

5. Бебнева, Т.Н. Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности. Возможности иммунокоррекции / Т.Н. Бебнева // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. – № 10. – С. 2–5.

6. Бебнева, Т.Н. Интраэпителиальные поражения шейки матки низкой степени риска у беременных женщин с ВПЧ и нарушениями биоценоза влагалища / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 11. — С. 152–158.

7. Особенности структуры патологии шейки матки у беременных женщин / Т.Н. Бебнева, В.В. Ковалев, И.В. Лаврентьева, Д.К. Исламиди // Уральский медицинский журнал. Перинатология. – 2018. – № 13. – С. 18–21.

8. Бебнева, Т.Н. Коррекция рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 6 (3). – С. 32–40.

9. Бебнева, Т.Н. Оценка экспрессии протеинов p16 и Ki67 как маркеров цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных / Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2018. — №6(3). — С. 32–40.

10. Бебнева, Т.Н. Современные аспекты дифференциального подхода к ведению беременных, отягощенных цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / Бебнева Т.Н., Покуль Л.В. // Трудный пациент. – 2018. – 16 (1–2). – С. 22–27.

11. Бебнева, Т.Н. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 52–58.

12. Девятова, Е.А. Онкогинекологические заболевания и гестация: трудности диагностики, тактики ведения и оценки риска / Е.А. Девятова, Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 6 (3). – С. 32–40.

13. Дикке, Г.Б. Современная противовирусная терапия генитального герпеса у женщин вне беременности и во время нее / Г.Б. Дикке, Т.Н. Бебнева //

Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 135–142.

14. Бебнева, Т.Н. Изменения экспрессии ряда генов и микробиома на фоне папилломавирусной инфекции у беременных женщин / Т.Н. Бебнева, Б.В. Шилов // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 6. – С. 105–111.

15. Бебнева, Т.Н. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища / Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 135–142.

16. Бебнева, Т.Н. Психосоциальное состояние беременных женщин, инфицированных вирусом папилломы человека / Т.Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 157–161.

Книги:

17. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1136 с.

18. Онкогинекология. Национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с.

19. Кольпоскопия. Атлас / Под ред. В.Е. Радзинского. — 2-изд. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. — 264 с.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено. Полная проверка диссертации на плагиат в Экспертно-аналитическом центре РАН показала, что оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, в проверяемом документе составляет 90,94%.

7. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследование является законченной высококвалифицированной работой, в которой приведено новое решение актуальной проблемы современного акушерства, имеющее существенное научное, практическое и теоретическое значение. Диссертационная работа по своему содержанию соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и соответствует требованиям п.2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол №12, а ее автор, Бебнева Тамара Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертационная работа Бебневой Тамары Николаевны «Клинико-патогенетические особенности заболеваний шейки матки у беременных» рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени доктора

медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заключение принято на совместном заседании апробационной комиссии кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО медицинского института РУДН 21 ноября 2022 года, протокол № 7.

Присутствовало на заседании 19 человек, из них 11 – докторов наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Решение принято единогласно.

Председатель заседания:

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Медицинского института РУДН
Член-корр. РАН, доктор медицинских наук,
профессор

В.Е. Радзинский

Секретарь:

доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Медицинского института РУДН
кандидат медицинских наук

А.Н. Ахматова

Подпись профессора Радзинского В.Е. удостоверяю

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН
к.м.н., доцент

Т.В. Максимова