

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Клинышковой Татьяны Владимировны на диссертационную работу Бебневой Тамары Николаевны на тему «Клинико-патогенетические особенности заболеваний шейки матки у беременных», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы

Тема диссертационной работы Бебневой Тамары Николаевны относится к актуальным проблемам современного акушерства и гинекологии. Рак шейки матки является самой распространенной злокачественной опухолью в структуре гинекологических раков у беременных. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты его выявления, что связывают с увеличением числа беременных позднего репродуктивного возраста и ростом цервикальной папилломавирусной инфекции в популяции (Beharee N., 2019, Bruni L., 2023).

Предраковые заболевания шейки матки, как известно, обладают различной способностью к регрессии, персистенции и прогрессированию, в то же время сведения о поведении цервикальной неоплазии (CIN) во время беременности и после родов разноречивы: от тенденции к персистенции (50%) и спонтанному регрессу (47,1%) после родов до преобладания спонтанной регрессии. Изучение заболеваний шейки матки у беременных - сложный и многоступенчатый процесс. По результатам исследований частоты персистенции в зависимости от степени неоплазии установлено, что показатели персистенции CIN после родов повышены среди женщин с высокой степенью поражения (HSIL), достигая 70%, при этом способ родоразрешения не влияет на темпы регрессии (Brasic T., 2022). Стоит отметить, что в большинстве исследований, посвященных течению CIN в

гестационный период, не учитываются результаты ВПЧ-статуса шейки матки. Несмотря на несомненные успехи в изучении ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, влияние вируса на течение беременности продолжает оставаться недостаточно изученной темой. Доказано, что влияние коинфекции ВПЧ и анаэробной микрофлоры способствует персистенции или прогрессированию CIN вне беременности. В то же время, сочетание ВПЧ и сопутствующей бактериальной микрофлоры на течение беременности, с одной стороны, и на течение цервикальной неоплазии, с другой, нуждается в уточнении.

Анализ отечественной и зарубежной литературы убеждает в отсутствии системного подхода к диагностике, тактике ведения беременных с заболеваниями шейки матки. Диагностические и лечебные подходы при интраэпителиальных поражениях легкой и тяжелой степени регламентированы в национальных и международных рекомендациях, однако во время беременности, они ограничены, включая невозможность гистологической верификации CIN и противовирусного лечения. Поэтому разработка научно обоснованного лечебно-диагностического алгоритма в период беременности у пациенток с цервикальной патологией, представляется крайне актуальной.

Таким образом, диссертационная работа Бебневой Тамары Николаевны, направленная на улучшение диагностики и усовершенствование тактики ведения беременных женщин с заболеваниями шейки матки и папилломавирусной инфекцией на основе создания современного алгоритма, является актуальной и своевременной.

Научная новизна результатов диссертации

Автором разработана и научно обоснована клинико-патогенетическая концепция рисков, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией у беременных. Получены новые данные о факторах, определяющих риск воспалительных заболеваний и интраэпителиальных

неоплазий шейки матки у беременных, инфицированных ВПЧ. Обоснована приоритетная патогенетическая роль ВПЧ 16 типа в возможном прогрессировании неоплазии в период гестации, подтвержденная уровнем экспрессии p16, Ki-67 и генов, контролирующих пролиферацию и апоптоз. Автор дополнил сведения о патогенетическом вкладе рецидивирующего дисбиоза влагалища в формирование риска неблагоприятных акушерских исходов и течение ВПЧ-инфекции у беременных. Впервые описаны особенности психологического статуса беременных, инфицированных ВПЧ, их возможной роли в патогенезе преждевременного завершения беременности. Впервые определены предикторы риска наличия ВПЧ-инфекции, аномальных цитологических картин и преждевременного завершения беременности на фоне папилломавирусной инфекции. Предложена и научно обоснована модификация тактики ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается логичным дизайном исследования, применением высокоинформативных методов обследования беременных, последовательным анализом полученных данных с использованием соответствующих статистических методов исследования и выявлением закономерностей и статистически значимых связей. Объем исследования представляется достаточным для получения достоверных данных на каждом этапе исследования в зависимости от поставленных задач, а методологическая часть работы соответствует основным требованиям научного исследования. Сформулированные автором шесть положений, выносимых на защиту, вытекают из полученных результатов, соответствуют ключевым выводам и отражают позицию автора в изучаемом вопросе. Обоснованность рекомендаций подтверждается положительным

результатом их внедрения в клиническую практику женских консультаций, прикрепленных к клинической базе, на которой выполнено исследование.

Ценность для науки и практики результатов работы

Автором получены приоритетные данные о клинко-патогенетических особенностях заболеваний шейки матки у беременных, их распространенности, структуре и взаимосвязи с папилломавирусной инфекцией в период гестации. Дополнены существующие представления о предикторах риска прогрессирования интраэпителиальных поражений шейки матки, характерных для периода гестации.

Установлено, что ВПЧ-инфекция у беременных сопряжена с воспалительными заболеваниями шейки матки, взаимосвязана с дисбиотическими изменениями цервикагинальной микробиоты, что формирует риск преждевременного завершения беременности. Подтверждена эффективность коррекции дисбиоза на риск досрочного завершения гестации, сопоставимая с когортой беременных без ВПЧ и без нарушений нормоценоза влагалища.

Не менее важное прикладное значение имеют установленные особенности кольпоскопических картин у беременных. Представленные особенности состояния шейки матки, характерные для периода гестации, позволяют клиницисту правильно интерпретировать кольпоскопические картины и способствуют минимизации риска необоснованных инвазивных манипуляций во время беременности.

Предложена модификация рутинного алгоритма ведения беременных с использованием математических моделей прогноза, позволяющих с помощью клинко-anamнестических предикторов выделить контингенты риска верификации ВПЧ-инфекции, выявления аномальных цитологических картин и преждевременного завершения беременности на фоне папилломавирусной инфекции. Предложенный автором алгоритм, несомненно, имеет практическую ценность, поскольку дает возможность

целенаправленно скорректировать индивидуальный план ведения беременности и послеродового периода с позиции профилактики цервикального рака.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования отражены в 64 печатных работах, из которых 27 статей опубликовано в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ и РУДН для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Диссертационная работа Бебневой Т.Н. построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием организации исследования, материалов и методов, четырех глав с изложением результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, списка сокращений и списка литературы. Диссертация изложена на 237 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками и содержит 62 таблицы. Список цитируемой литературы содержит 437 источников (161 научная работа на русском языке и 276 на английском языке) и демонстрирует знакомство автора с результатами всех ключевых современных исследований по теме диссертации.

Во введении приведены данные по актуальности и степени разработанности темы, описаны поставленная цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, научные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и обоснованность результатов исследования, указаны сведения об апробации результатов исследования.

В первой главе (обзор литературы) представлена информация о распространенности заболеваний шейки матки и папилломавирусной инфекции у беременных, о влиянии заболеваний шейки матки на течение беременности. В этой главе освещены вопросы диагностики заболеваний шейки матки в период беременности, а также особенности ведения пациенток с заболеваниями шейки матки во время и после беременности.

Во второй главе изложена подробная клиническая характеристика обследованных пациенток, описаны методы, использованные в диссертационном исследовании, включая общеклинические, специальные, инструментальные, исследование психологического состояния беременных. Детально представлен дизайн каждого этапа исследования, критерии включения/исключения, подробно изложена методология статистического анализа.

Третья глава отражает первый этап (эпидемиологический) собственного исследования, посвященный изучению распространенности папилломавирусной инфекции и заболеваний шейки матки у беременных. представлена социально-клиническая характеристика беременных, инфицированных вирусом папилломы человека. Особое внимание уделено результатам сравнительного лабораторного исследования инфицированных и неинфицированных беременных. Автор доказывает значимость факторов риска, способствующих персистенции ВПЧ – инфекции, включая возраст, сексуальную активность, контрацепцию, наличие дисбиоза. Выделены наиболее значимые факторы риска инфицирования ВПЧ и факторы риска заболеваний шейки матки у беременных.

В четвертой главе дана подробная клиническая характеристика исследовательской когорты беременных, полученной в результате скрининга. Представлен анализ медико-социальных факторов, влияющих на риск заболеваний шейки матки и инфицирования ВПЧ, с выделением наиболее значимых факторов высокого и низкого риска. Проведена оценка данных цитологического исследования, микробиоценоза цервико-

вагинального биотопа, ВПЧ-типирования и вирусной нагрузки, экспрессии маркеров p16 и Ki-67 и генов апоптоза и пролиферации. Изучены особенности кольпоскопических картин у беременных, инфицированных ВПЧ, в сравнении с неинфицированными. Глава наглядно иллюстрирована кольпофотографиями при выполнении расширенной кольпоскопии в различные гестационные сроки. Психологические особенности беременных женщин, инфицированных ВПЧ, представлены на основании сравнительного анализа уровня личностной и ситуативной тревожности у перво- и повторнобеременных. Результаты обследования после родов (катамнез) пациенток, имевших поражения шейки матки во время беременности, позволили установить частоту редукции интраэпителиальных поражений и элиминации ВПЧ.

Пятая глава отражает результаты третьего (рандомизированного) этапа исследования (n=88) и посвящена изучению влияния рецидивирующего дисбиоза влагалища и ВПЧ-инфекции на состояние шейки матки и риск преждевременного завершения беременности. Представлена подробная клинико-лабораторная характеристика беременных и результаты комплексного лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища у беременных, инфицированных ВПЧ, в двух группах. Обнаружено, что клиническая эффективность обеих схем лечения оказалась сопоставима (82,9 и 91,5%), как и нормализация цитологической картины после проведенного курса лечения (82,9 и 80,9%), при различиях в выявлении последующего рецидивирования в зависимости от проведения второго этапа санации. Автор дает оценку риска преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей у беременных, инфицированных ВПЧ и рецидивирующим дисбиозом влагалища, в сравнении с группой контроля. Проведен анализ сопряженности преждевременных родов (ранее 37 недели беременности) с факторами риска анамнеза и результатами лечения рецидивирующего дисбиоза влагалища. Установлено, что роды до 37 недели и самопроизвольный выкидыш в поздние сроки во время настоящей

беременности имеют сильную сопряженную связь с преждевременными родами в анамнезе. Наличие вагинального дисбиоза после лечения (отсутствие эффекта) имело сильную сопряженную связь с преждевременными родами и самопроизвольными выкидышами.

Обсуждение полученных результатов представлено в 6 главе. Автором продемонстрированы клиническая эрудиция, глубокое знание научной литературы по данной проблеме, умение критически анализировать научные и клинические данные. Анализ каждого этапа исследования позволил автору разработать алгоритм ведения беременных с учетом рисков, ассоциированных с заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией. Предложенный алгоритм позволяет не только выявить предраковые заболевания шейки матки, но и оценить риск досрочной потери беременности, преждевременных родов и предупредить возникновение рисков посредством своевременного лечения.

В главе «Заключение» диссертант подводит итоги выполненного исследования. Анализирует, обосновывает и систематизирует наиболее значимые результаты диссертационной работы. Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы, представленные Бебневой Т.Н., обоснованы, сформулированы логично, соответствуют целям и задачам научного исследования. Практические рекомендации отражают разработанные подходы к курации беременных с заболеваниями шейки матки.

Интерпретация полученных результатов возражений не вызывает, представлено убедительное количество доказательств излагаемой концепции. Считаю, что все сформулированные в диссертационной работе задачи решены, цель достигнута, основная научная гипотеза проверена, доказана и подробно обоснована.

Работе присуща целостность, завершенность и логическое единство. Качество изложения текстового и наглядного материала отличается научным подходом, логично и полноценно передает содержание работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат последовательно освещает методологию и методы исследования проведенной работы, в полной мере отражает основное содержание диссертации и содержит научное обоснование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет. Имеются единичные стилистические опечатки. При знакомстве с диссертацией возникли некоторые вопросы, которые хотелось бы задать с целью поддержания научной дискуссии:

1. В эпидемиологической части исследования по результатам цитологического скрининга частота ASCUS составила 12,0% у ВПЧ-инфицированных в сравнении с 10,9% у неинфицированных ($p=0,61$). Как объяснить такой высокий % ASCUS среди неинфицированных беременных?

2. По Вашим данным, ВПЧ-инфекция у беременных женщин способствует развитию воспалительных заболеваний шейки матки и интраэпителиальных поражений различной интенсивности. Ваше отношение к сопутствующей бактериальной инфекции в развитии цервицита у ВПЧ-инфицированных, учитывая возможность латентной ВПЧ-инфекции?

3. По мнению ведущих экспертов при эксцизионном лечении шейки матки в анамнезе повышен риск преждевременных родов в отличие от аблативных методов. Ваше отношение к данным этого метаанализа (2022г.), получено ли подтверждение по Вашему материалу?

Заключение

Диссертационное исследование Бебневой Тамары Николаевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы - улучшение диагностики и

усовершенствование тактики ведения беременных с заболеваниями шейки матки и папилломавирусной инфекцией, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Бебнева Тамара Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология)

профессор



Клинышкова

Татьяна Владимировна

Подпись профессора Клинышковой Татьяны Владимировны удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Храмых

Татьяна

Петровна

«3» июня 2024

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12 Тел.+7 (3812) 957004,
e-mail: klin_tatyana@mail.ru