

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Новиковой Ольги Валерьевны на диссертационную работу Вербитской Евгении Анатольевны на тему: «Диагностика и лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «онкология».

Частота выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) у небеременных по данным различных исследований варьирует от 0,025 % до 0,13 %. Современные алгоритмы ведения молодых пациенток с тяжелой CIN подразумевают органосохраняющее хирургическое лечение в объеме конизации шейки матки. Метод применяется на протяжении нескольких десятилетий, его высокая эффективность не вызывает сомнений, современная техника конизации обеспечивает минимальное число осложнений. Однако ситуация осложняется, когда диагноз CIN устанавливается на фоне беременности. В этом случае стандартное для небеременных пациенток лечение будет иметь совершенно иную частоту осложнений, но, что более важно, сопровождается существенным риском прерывания желанной беременности.

Суммарно по данным зарубежной литературы атипия шейки матки (ASC-US, ASC-H, SIL) во время беременности варьирует между 0.13% и 6.8%. С одной стороны, ассоциация CIN с беременностью – это наиболее частая клиническая ситуация, когда ведение беременности становится междисциплинарной задачей, требующей привлечения онкогинекологов и патоморфологов со специализацией в онкогинекологии. С другой стороны, относительная редкость выявления CIN на фоне беременности в сравнении с частотой в популяции в целом обуславливает недостаточную изученность проблемы и необходимость поиска новых решений с использованием современных возможностей прогнозирования течения заболевания и вероятности перехода в инвазивный рак. В связи с этим тема диссертационной работы Е.А. Вербитской «Диагностика и лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных» представляется бесспорно актуальной как с позиций научной новизны, так и потребностей практического здравоохранения.

Диссертация Е.А. Вербитской написана хорошим литературным языком, иллюстрирована достаточным количеством таблиц, графиков, фотографий цитологических и гистологических препаратов. Представлен математический анализ всех исследуемых параметров с необходимым определением уровня достоверности полученных различий. Работа изложена на 116 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, включающего 134 источника, из них 14 отечественных и 120 зарубежных изданий.

Введение включает краткое обоснование актуальности исследования, сведения по разработанности темы, научной новизне и практической значимости работы. Цель исследования сформулирована четко и

согласуется с пятью поставленными автором задачами. Три положения, выносимые на защиту, касаются сроков лечения CIN относительно беременности, вариантов мониторинга беременной с установленным диагнозом CIN, а также влияния метода родоразрешения на «биологическое поведение» CIN.

Обзор литературы имеет четкую структуру, при этом прослеживается общий план в изложении данных литературы. Отличительной особенностью является разделение на большое число подглав, что значительно упрощает восприятие материала и позволяет при необходимости возвращаться к данным литературы при анализе собственных результатов исследования. Главу можно было бы дополнить обобщением и выводами автора по степени изученности проблемы сочетания CIN и беременности, а также основным нерешенным вопросам, однако это замечание не имеет принципиального характера, поскольку такие сведения представлены во введении к диссертации.

Подразделы главы «Материалы и методы», посвященные отдельным методам исследования, написаны одновременно кратко и достаточно детально, и могут быть использованы при проведении других исследований, а также в практическом здравоохранении. Глава хорошо иллюстрирована фотографиями цитологических и гистологических препаратов. Замечаний к главе нет.

В исследование включено 228 пациенток с диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки в сочетании с беременностью, проходивших обследование и лечение в период с 2000 по 2017 год. Были изучены и проанализированы анамнестические, клинические, морфологические, в том числе иммуноцитохимические, иммуногистохимические, и молекулярные данные. Четкий дизайн

исследования позволил сформировать отдельную группу из 131 пациентки с CIN на фоне беременности, у которых проводилось динамическое наблюдение в условиях одной клиники и были получены данные об исходах беременности, возможности передачи ВПЧ новорожденному, а также изучено биологическое поведение CIN во время беременности. Численность больных в отдельных группах была достаточной для применения методов статистического анализа.

Наиболее значимым результатом проведенного исследования представляется положение о возможности переноса хирургического лечения CIN на послеродовой период в виду низкого риска прогрессирования за период гестационного срока. Частота прогрессирования CIN в микроинвазивный рак шейки матки в работе Вербитской Е.А. составила 0,9% (1 из 110 женщин с первичным диагнозом CIN в сочетании с беременностью).

Автор вводит понятие «биологического поведения» CIN, включающего вероятность регрессии или прогрессирования неоплазии. Такой подход позволил оценить влияние метода родоразрешения (роды через естественные родовые пути против кесарева сечения) на прогноз онкологического заболевания. Частота персистенции CIN3 после родов составила 74% против 85% после кесарева сечения ( $p = 0,072$ ). На основании собственных результатов автор представляет важнейший вывод для практического здравоохранения о том, что наличие CIN не является показанием к кесареву сечению.

Одной из успешно решенных задач исследования явилось определение прогностических факторов течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с беременностью. К

факторам неблагоприятного прогноза отнесены возраст старше 27 лет (частота персистенции - 66% против 38% у беременных младше 27 лет,  $p_{\text{ткф}} < 0,05$ ); □тяжесть дисплазии: (при CIN3 частота персистенции - 78% против 16% при CIN2,  $p < 0.001$ ); □ВПЧ-положительный статус (частота персистенции - 70% против 35% при ВПЧ-негативном статусе,  $p < 0.001$ ); □наличие эктопии шейки матки (частота персистенции - 70,7% против 29% при отсутствии эктопии шейки матки,  $p < 0.001$ ); □положительный результат иммуноцитохимического «двойного окрашивания» (частота персистенции в 100%). □

На первое место в мониторинге пациенток с CIN, выявленной во время беременности, по собственным данным автор ставит цитологический метод, что являлось ожидаемым выводом. В исследуемой группе больных чувствительность метода составила 97,9%, прогностическая ценность положительного результата - 94,9%, диагностическая точность метода - 93,8%. Однако проведенное исследование позволило сделать существенный шаг вперед в планировании обследования пациенток с CIN на фоне беременности. Представлены новые данные о возможности использования иммуноцитохимического исследования «двойного окрашивания» в качестве дополнительного метода, особенно в спорных случаях. По данным автора при отрицательном результате ИЦХ «двойного окрашивания» следует ожидать регресса заболевания после родов.

Отдельный раздел работы анализирует важный для практического здравоохранения аспект - особенности хирургического лечения CIN после родов. При выполнении конизации шейки матки через 2 мес после родов у 4,5% пациенток возникает необходимость наложения

гемостатических швов в связи с повышенной кровоточивостью тканей. В случаях установленного регресса CIN после родов для исключения возможного кровотечения при выполнении конизации шейки матки в первые 2 месяца после родов автор рекомендует проведение операции в отсроченном порядке, спустя 6 месяцев после родов. Необходимость выполнения электроконизации даже при отсутствии CIN2/3 в послеродовом периоде объясняется возможностью рецидива заболевания. При прослеживании в течение 1-3-х лет за пациентками с регрессом HSIL/CIN2-3 после родов без выполнения рекомендуемой конизации шейки матки рецидив HSIL был зарегистрирован у 12,0% больных.

Диссертационная работа Е.А. Вербитской представлена к защите по одной специальности 14.01.12 “онкология”, однако по сути это исследование является междисциплинарным. Значимый фрагмент работы посвящен обследованию детей для определения риска передачи вируса папилломы человека от матери с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, инфицированной ВПЧ. С помощью ПЦР в режиме реального времени исследовано 30 образцов из ротовой полости детей, рожденных от ВПЧ-инфицированных матерей с CIN. Родоразрешение женщин было, в основном, через естественные родовые пути - 83,3% (25/30). Среди 20 детей в возрасте от 1,1 до 3,4 лет ДНК ВПЧ не было выявлено ни в одном случае. Для исключения вероятности самостоятельной элиминации вируса в этой возрастной группе, также были обследованы 10 новорожденных до 2-х суток, рожденных от ВПЧ позитивных женщин. ДНК вируса не обнаружено ни в одном случае у новорожденных, что свидетельствовало об отсутствии вертикальной и трансплацентарной передачи вируса от

матери к ребенку. Замечаний по главе «Результаты собственных исследований» нет.

В главе IV «Заключение» Вербитская Е.А. проводит сопоставление собственных результатов с данными других авторов, что имеет важное значение для объективной оценки полученных результатов, определения их значимости для клинической практики и выделения перспективных направлений для дальнейших исследований.

Выводы диссертации и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, отражают основные результаты исследования и могут быть использованы учреждениями практического здравоохранения.

В автореферате отражены все разделы и положения диссертации. По теме диссертации опубликовано 8 работ в научных журналах, среди них 3 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Таким образом, диссертация Е.А. Вербитской на тему «Диагностика и лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «онкология», является научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи – оптимизации диагностики и лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с беременностью.

По объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных автором результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции

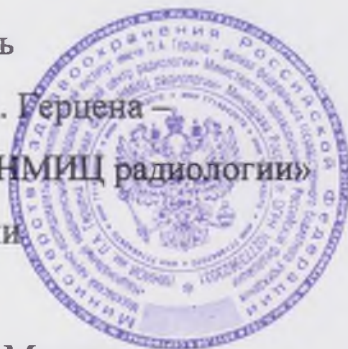
постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.12 – «онкология».

Ведущий научный сотрудник  
отдела опухолей репродуктивных и  
мочевыводящих органов  
МНИОИ им. П.А. Герцена –  
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
д.м.н.

Ольга Валерьевна Новикова

Подпись д.м.н. О.В. Новиковой «заверяю»

Ученый секретарь  
МНИОИ им. П.А. Герцена –  
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России



Елена Петровна Жарова

Адрес: 125284, г. Москва,  
2-ой Боткинский пр., д.3  
E-mail: mnioi@mail.ru

14 сентября 2018 год.