

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Бокач Ольги Михайловны на тему «Факторы риска и особенности развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки у женщин с хроническим цервицитом», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### **Актуальность диссертации и связь ее с практическими проблемами здравоохранения**

Диссертационное исследование посвящено актуальной теме гинекологии - выявлению факторов риска развития неопластических процессов шейки матки и ранней диагностике неоплазии и рака шейки матки у женщин с хроническим цервицитом, частота которых остается на достаточно высоком уровне и составляет по данным различных литературных источников от 30% до 90%. Известно, что хронический воспалительный процесс может способствовать малигнизации в том числе за счет нарушения репаративной регенерации тканей. Выявление новых факторов риска развития неоплазии и рака шейки матки в настоящее время находится в зоне особых интересов исследователей и не теряет своей актуальности для практикующих врачей, так как заболеваемость раком шейки матки не имеет тенденции к снижению.

### **Научная новизна**

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые дана комплексная оценка функциональной активности эпителия шейки матки у женщин с хроническим цервицитом на основании анализа результатов микробиологического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования у данной категории женщин. Также в этом исследовании впервые представлены иммуногистохимические маркеры риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки.

У женщин с хроническим цервицитом проведена оценка структуры плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки в зависимости от состава микробиоты цервиковагинального отделяемого.

Установлено повышение риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени тяжести у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с облигатно-патогенной микробиотой, такой как *Chl.trachomatis*, *T.vaginalis*, *M.genitalium*, по сравнению с аналогичными женщинами, инфицированными условно-патогенными микроорганизмами.

В работе представлена формула, основанная на данных анамнеза, таких как возраст женщины, количество половых партнеров, количество родов, стаж

№ 33-06-456 от 18.05.2022

курения и результатов микробиологического исследования цервикагинальной жидкости, позволяющая рассчитать возможный риск прогрессирования плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки легкой степени у женщин с хроническим цервицитом.

### **Практическая значимость работы**

Полученные в ходе исследования данные позволяют автору рекомендовать для практики оптимизированное обследование женщин с хроническим цервицитом и аномальной кольпоскопической картиной, что возможно поспособствует выявлению ранних стадий неоплазии шейки матки у данного контингента больных, а также поможет определить пациенток, входящих в группу риска по развитию патологий шейки матки.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена в традиционном стиле на 226 страницах машинописного текста, иллюстрирована 63 таблицами и 28 рисунками, включает в себя введение и пять глав (обзор литературы, описание материалов и методов обследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации), список литературы. Библиографический указатель содержит 198 отечественных и 126 зарубежных источников.

Цель представленной научной работы заключается в изучении факторов риска и особенностей развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки у женщин с хроническим цервицитом в приложении к персонализированной тактике ведения. Для достижения цели автором поставлены семь задач. Пять положений, выносимых на защиту, раскрывают основные результаты настоящего исследования.

Обзор литературы представляет собой анализ отечественных и зарубежных печатных источников о проведенных исследованиях по теме диссертации. Автор подробно изложил данные об этиологии хронического цервицита и неоплазии шейки матки. Представлены современные методы обследования женщин с аномальной кольпоскопической картиной, описаны их преимущества и недостатки. Представленный обзор литературы обосновывает поставленную цель проведенного исследования.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Представлен дизайн исследования, отражены критерии включения и исключения. Представленный план обследования женщин соответствует цели и задачам исследования. Для решения поставленных задач использованы современные методы исследования.

Третья глава знакомит с собственными результатами исследования. Представлена подробная клинико-anamnestическая характеристика женщин,

вошедших в исследование; представлены результаты лабораторных исследований. Проведена сравнительная оценка данных анамнеза, цитологического, микробиологического, гистологического и иммуногистохимического исследований. При этом Бокач О.М. проводит сравнительную оценку полученных данных в зависимости от наличия у них тех или иных признаков заболевания. Так, например, сравнительная характеристика данных гистологического и иммуногистохимического исследования проводится не только между женщинами группы исследования и контрольной группой, но и в группах женщины с SIL и NIL; в группах женщин с ВПЧ и без ВПЧ, в группах женщин с облигатно-патогенной флорой и условно-патогенной флорой.

В четвертой главе представлены результаты исследования фармакотерапевтической эффективности и безопасности комплексного препарата в местной терапии бактериального вагиноза и вагинитов. Особый интерес представляют результаты изучения параметров местного иммунитета, так как именно иммунные механизмы предупреждают микробную инвазию и, как следствие, предотвращают воспаление.

В пятой главе «Обсуждение результатов» приведено обобщение полученных результатов проведенного исследования, результаты сопоставлены с данными мировой литературы, проведен их подробный анализ и обсуждение. Представленное обсуждение результатов логично приводит к представленным выводам и практическим рекомендациям.

#### **Рекомендации по использованию результатов исследования**

Полученные в исследовании результаты могут быть использованы в работе врачей акушеров-гинекологов лечебно-профилактических учреждений гинекологического профиля, женских консультациях, а также для дальнейших научных исследований.

#### **Вопросы и замечания по диссертации**

Во время изучения материалов представленного исследования появилось несколько вопросов к автору и замечаний.

#### *Глава 2.*

1. Диагноз хронического цервицита (ХЦ) устанавливался только при обнаружении в мазке 10 и более лейкоцитов? А мог в каком-то наблюдении быть острый цервицит? Ведь понятие хронический предполагает, что заболевание встречается не в первый раз. Тогда какова средняя продолжительность хронического цервицита в основной группе? Какое им ранее проводили лечение и насколько оно было успешным/неуспешным? (стр.50)
2. Если контрольная группа из 20 женщин – это пациентки с отсутствием хронического цервицита (стр.51), тогда какой же у них был диагноз? SIL

- это только цитологическое заключение. В чем выражалась аномальная кольпоскопическая картина у пациенток контрольной группы?
3. Изучение эффективности комплексного препарата было у 24 пациенток из указанных 100 или сверх этого? Если из указанных 100, тогда из какой группы – основной или контрольной?
  4. В этой главе отмечено, что материал для культуральных исследований брали из цервикального канала, влагалища и уретры. Однако, в главе 3 представлены данные о выделенных микроорганизмах только из цервикагинальной жидкости. А что было обнаружено в уретре, цервикальном канале?

### Глава 3.

5. По многим параметрам, в частности, по воспалительным заболеваниям органов малого таза, бесплодию и др. выявлены статистически значимые различия при  $p < 0,05$ . Следовательно, группы нерепрезентативны и сравнения между ними не могут достоверно отражать различия по основным критериям.
6. Что автор понимает под термином стандартное или «простое цитологическое исследование эпителия шейки матки с оценкой результатов согласно цитологической классификации Бетесда (2001г.)» (стр. 78). Логически если есть простое, должно быть и сложное? Какой метод окраски цитологических мазков выполнено в настоящем исследовании: по Лейшману, по Папаниколау, может быть выполнялась жидкостная цитология?
7. В таблице 3.8 столбец 1 – **результаты цитологического** мазка, где представлены NIL, SIL, LSIL, HSIL. А на стр. 80 (табл. 3.10), стр. 99 (табл. 3.23) представлены те же аббревиатуры NIL, SIL, LSIL, HSI, но только уже как **результаты гистологического** исследования. В чем единство, а в чем разница? Тем более, что абсолютные и относительные величины в этих таблицах различаются кардинально!!!
8. В таблице 3.11 «Сравнение результатов цитологического и гистологического исследований эпителия шейки матки у женщин с хроническим цервицитом» (стр.81) как ее понимать, если общепризнанно, что NILM, LSIL, HSIL и тд – это не гистологические заключения, а терминологическая система Бетесда. Только на стр. 137 в табл. 3.49 появляются гистологические заключения: койлоцитоз, CIN I-III, Ca in situ.
9. На стр. 85 автор пишет «... бактериальные инфекции у обследованных женщин контрольной группа представлены условно-патогенной микрофлорой». О каких инфекциях идет речь? Что автор хотел этим сказать? Значит группы по этому важному показателю нерепрезентативны и не могут быть сравнимыми друг с другом.
10. На рис. 3.1 (стр.84) – инфицирование УП микоплазмами. Правомерно ли без количественного анализа на микоплазмы говорить об

инфицировании? Ведь микоплазмы присутствуют и у здоровых женщин.

11. Таблица 3.14 (стр. 86-87) у женщин основной группы у 17 выявлен ВПЧ ВКР, но в тексте написано, что у 18! Также на стр. 86 написано, что «Всего 32 (40%) женщины с ХЦ оказались заражены папилломавирусом человека.» Но в таблице 3.14, на которую ссылается автор, всего 17 моновирус и еще 10 два и более, то есть 27 женщин, но никак не 32.
12. В чем разница «...анализ особенности показателя экспрессии Ki67 в зависимости от зоны распределения Ki67 в эпителии шейки матки» (стр.91) от «...сравнительная оценка зоны распределения экспрессии Ki67 в эпителии шейки матки у всех обследованных женщин в зависимости от показателя Ki67» (стр.92). Автор повторяется в анализе полученных результатов. Далее автор в сводной таблице 3.19 в третий раз повторяет все уже ранее высказанное.
13. Правомерно ли утверждение автора о том, что «особого внимания заслуживают 2 (10,0%) женщины из контрольной группы, у которых экспрессия Ki67 определялась в 1/3 эпителия шейки матки, хотя ожидалось, что у всех женщин контрольной группы экспрессия Ki67 будет определяться только в базальном слое эпителия шейки матки. Очевидно, что эти женщины должны быть отнесены в группу риска по развитию рака шейки матки, и нуждаются в регулярном целенаправленном диспансерном наблюдении с целью раннего выявления у них плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки.» Это утверждение базируется всего на 2-х наблюдениях!
14. Как можно объяснить, что среди женщин с хроническим цервицитом (стр. 99-100), при обнаружении облигатно-патогенных возбудителей инфекций, достоверно чаще встречались низкая степень плоскоклеточного поражения LSIL по сравнению с NIL и HSIL ( $p < 0,05$ )?
15. Не согласен с расчетом чувствительности определения показателя экспрессии Ki67, зоны распределения экспрессии Ki67 и p16inka в эпителии шейки матки у женщин с хроническим цервицитом. Если автор изучал чувствительность метода, где результаты о его специфичности?
16. В диссертации встречается большое число цифровых (числовых) несовпадений в текстовой части и в таблицах, что косвенно может свидетельствовать о небрежности автора в проведении математического анализа, его несоответствии современным требованиям к медицинской статистике и недостоверности полученных результатов.
17. Очень много опечаток, орфографических и стилистических ошибок, неправильных или двояко трактуемых оборотов речи. Например, выражение «Ложные результаты может демонстрировать и жидкостная онкоцитология» неправомерно, ибо цитология – это наука о клетках. Может давать ложные результаты не наука о клетках, а цитологические исследования. Микробиологическим бывает только исследование, но никак не обследование (раздел 2.2.3). Обследуют пациента, а уже у него исследуют какие-то материалы, параметры. В 4-й главе показана

эффективность комбинированного препарата, но не представлены количества каждого из лекарственных компонентов

Некоторые из представленных вопросов имеют принципиальное значение и требуют более детального пояснения. В целом работа может быть оценена положительно после ответов на вопросы и проведенной дискуссии.

### Заключение

Представленная диссертация Бокач Ольги Михайловны является законченной научно-квалификационной работой по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, в которой на основании проведенных исследований представлены рекомендации по проведению обследования женщин с хроническим цервицитом и аномальной кольпоскопической картиной.

Диссертация Бокач Ольги Михайловны на тему «Факторы риска и особенности развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки у женщин с хроническим цервицитом» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 г. № 11181/1 «О порядке присуждения учёных степеней в Санкт-Петербургском государственном университете». Соискатель Бокач Ольга Михайловна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Член диссертационного совета,

Главный специалист по направлению «Акушерство и гинекология»

АО Группы компаний «МЕДСИ» академик РАЕН,

Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ

доктор медицинских наук, профессор

Евгений Федорович Кира

123242, г. Москва, ул. Красная Пресня, д.16

тел: 8 (916) 576-54-32, e-mail: kira.ef@medsigroup.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.Ф. Кира заверяю:

Главный специалист управления трудовых отношений

Градусова Наталья Николаевна

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

