

## ОТЗЫВ

официального оппонента Антоновой Ирины Борисовны, доктора медицинских наук, о научно-практической ценности диссертационной работы Гилядовой Аиды Владимировны **«Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

### **Актуальность избранной темы.**

Рак шейки матки является распространенным онкологическим заболеванием и в настоящее время выступает в качестве одной из ведущих причин смертности женщин от онкозаболеваний в большинстве экономически развитых стран. В связи с этим высокоактуальным является совершенствование методов лечения предраковых заболеваний шейки матки и раннего инвазивного рака шейки матки. Эта опухоль является одной из наиболее успешно поддающихся лечению форм рака при выявлении заболевания на ранней стадии. Одним из направлений научного поиска должна быть разработка и апробация методов лечения этой патологии, применение которых не наносит ущерба фертильности и обеспечивает сохранение репродуктивных возможностей данного контингента пациенток. Актуальной является также разработка методов лечения, позволяющих добиться элиминации вируса папилломы человека со слизистой оболочки половых путей, с учетом тропности ВПЧ к клеткам эпителия этой области. В качестве одного из таких подходов рассматривается фотодинамическая терапия, однако несмотря на продемонстрированную эффективность этого метода в лечении носительства ВПЧ-инфекции и предраковых заболеваний шейки матки, имеются также сообщения о рецидивах поражений слизистой шейки матки,

результаты лечения неоплазии и рака шейки матки неоднозначны.

При этом на сегодняшний день в доступной литературе практически отсутствуют сведения о возможностях применения рассматриваемого подхода в рамках фототераностики, заключающейся применительно к рассматриваемой патологии, в применении уточняющей флуоресцентной диагностики, которая предусматривает совместное использование методов спектрально- и видео-флуоресцентной диагностики интраэпителиальных цервикальных неоплазий и преинвазивного рака шейки матки в комплексе с лечебным воздействием фотодинамической терапии.

В рамках диссертации автором предпринята попытка учесть вышеизложенные аспекты, поэтому представленная работа характеризуется несомненной актуальностью и высокой медико-социальной значимостью.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Автором проведен глубокий анализ литературных данных с использованием источников последних лет, рассмотрен международный и российский опыт лечения ВПЧ-ассоциированных неоплазий шейки матки тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. В ходе реализации адекватно выбранного автором дизайна работы проведено открытое ретроспективно-проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах.

Использована репрезентативная выборка пациентов - в исследование были включены 94 пациентки в возрасте от 22 до 49 лет с морфологически подтвержденными ВПЧ-ассоциированными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки тяжелой степени и преинвазивным раком шейки матки.

В работе использованы современные клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, при обработке данных применялись

адекватные методы статистического анализа.

Вышеизложенное свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов.**

Новизна представленной работы характеризуется в частности тем, что в ней показано, что использование комплексного подхода – фототераностики с использованием одного источника лазерного излучения для проведения видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии является высокоэффективным малоинвазивным методом лечения интраэпителиальных поражений шейки матки, способствующим элиминации вируса папилломы человека.

Впервые продемонстрированы возможности фототераностики, заключающиеся применительно к рассматриваемой патологии в использовании уточняющей флуоресцентной диагностики, которая представляет собой совместное использование методов спектрально- и видеофлуоресцентной диагностики интраэпителиальных цервикальных неоплазий и преинвазивного рака шейки матки, а также лечебного воздействия ФДТ с одновременным контролем эффективности проводимой терапии с помощью комбинации методов флуоресцентной диагностики.

Получены новые данные, свидетельствующие о безопасности предложенного метода лечения интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки. Показано, что при его использовании наблюдается минимальное количество нежелательных явлений и побочных реакций в раннем и отдаленном периодах после проведенного лечения. Это обусловлено тем, что в ходе реализации метода осуществляется воздействие, не вызывающее повреждений неизмененных окружающих тканей, грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, что позволяет сохранить нормальные анатомо-

функциональные характеристики шейки матки после проведенного лечения.

Впервые охарактеризованы репродуктивные исходы у пациенток, которым проводилось лечение интраэпителиальных неоплазий и преинвазивного рака шейки матки с использованием фототераностики.

### **Значимость результатов для науки и практики.**

Результаты исследования свидетельствуют, что фототераностика с использованием одного источника лазерного излучения для проведения фотодиагностики и фотодинамическое терапии и применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда является малоинвазивным эффективным методом лечения интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки.

Высокая эффективность фототераностики при лечении интраэпителиальных поражений шейки матки и преинвазивного рака шейки матки подтверждается тем, что у 85-88% пациенток наблюдается полный эффект уже после первого сеанса фототераностики, в 88-89% случаев достигается полный регресс очагов поражения на слизистой шейки матки.

Показано, что применение фототераностики является безопасным лечебно-диагностическим подходом, позволяет сохранить нормальные анатомо-функциональные характеристики шейки матки, что обеспечивает сохранение фертильности у рассматриваемого контингента пациенток и лучшие показатели течения планируемой беременности и репродуктивных исходов по сравнению с результатами применения стандартных методов лечения (конизации шейки матки).

Результаты исследования позволяют обосновать, что механизмы действия ФДТ обеспечивают значительное снижение риска рецидивов папилломавирусной инфекции, сокращение продолжительности противовирусной терапии и снижение экономических затрат на лечебно-диагностические мероприятия по сравнению использованием стандартных

терапевтических подходов.

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, используются в клинической практике специалистов кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова», онкологического отделения хирургических методов лечения и онкологического отделения противоопухолевой терапии Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), отделения гинекологии ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России.

По итогам выполнения диссертационной работы автору целесообразно разработать соответствующие методические рекомендации для использования в клинической практике полученных данных.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Следует рекомендовать применение метода фототерапии (симультанной флуоресцентной спектроскопии и фотодинамической терапии) при диагностике и лечении ВПЧ-ассоциированной тяжелой дисплазии и преинвазивного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность.

После проведения лечения следует осуществлять динамическое наблюдение за пациентками: через 6 недель проводить предварительный цитологический и по показаниям биопсийный контроль с последующим гистологическим исследованием, динамическое цитологическое исследование, ПЦР-исследование на вирус папилломы человека, а в течение года каждые 3 месяца выполнять кольпоскопию.

#### **Общая оценка диссертации.**

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав результатов собственных исследований, описания клинических

примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

В целом построение работы, ее объем, стиль изложения, значимость полученных результатов заслуживают положительной оценки. Принципиальных замечаний по диссертации не возникло.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, основные ее положения и выводы.

### **Замечания по диссертационной работе.**

Диссертация наглядно оформлена в соответствии с текущими требованиями, написана грамотным научным языком. Принципиальных возражений по содержанию и оформлению материалов диссертации А.В. Гилядовой нет, однако возникли вопросы:

1. Какие факторы обуславливают продемонстрированную высокую клиническую эффективности предложенного метода фототераностики в отношении интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке шейки матки?

2. В какой мере предложенные Вами подходы и алгоритма могут быть использован в повседневной клинической практике? Требуется ли его применение использования специального инструментария и оборудования, а также обучения специалистов?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Диссертация Гилядовой Аиды Владимировны «Исследование эффективности применения фототераностики при интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях тяжелой степени и преинвазивном раке**

**шейки матки»** на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), является научно-квалификационным трудом, в котором представлено решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для современной онкогинекологии: предложен подход к повышению эффективности лечения плоскоклеточной дисплазии тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки на основе применения метода фототераностики.

По актуальности, научной новизне, и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692 /Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения этой степени по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.6. Онкология, лучевая терапия), профессор, заведующая лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики»

Министерства здравоохранения Российской Федерации И.Б. Антонова

Подпись доктора медицинских наук И.Б. Антоновой заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР Минздрава России»,

Доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России, +7 (499) 120-65-10, [www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru); e-mail: [mailbox@rncrr.ru](mailto:mailbox@rncrr.ru)

Дата 03.04.2023г.