

## ОТЗЫВ

официального оппонента Дуванского Владимира Анатольевича, доктора медицинских наук, профессора, 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 (РШМ) ежегодно становится причиной смерти 250 000 женщин во всем мире, однако значительную часть летальных исходов можно предотвратить при надлежащем проведении скрининга, и своевременном выявлении и лечении предраковых заболеваний или носительства вируса папилломы человека.

В современных программах скрининга РШМ критически важным является повышение эффективности и точности методов диагностики, одним из которых является оптическая спектроскопия диффузного отражения. При использовании данного метода освещение аномальных зон эпителия шейки матки низкоинтенсивным широкополосным источником света позволяет получать спектры обратного рассеяния, отличные от таковых, характерных для нормальных тканей в видимом диапазоне длин волн. Подобные различия спектров могут быть использованы для выявления очагов неопластических поражений эпителия шейки матки.

В качестве перспективного органосохраняющего подхода к лечению интраэпителиальной неоплазии шейки матки и раннего инвазивного РШМ рассматривается фототераностика - комплексное использование методов

диагностики и лечения, в частности, фотодинамической терапии (ФДТ). Оптическая фототераностика привлекает все большее внимание исследователей, поскольку ее применение характеризуется минимальной инвазивностью и уменьшает сопутствующее повреждение нормальных окружающих тканей. Эта концепция доказала свою эффективность, которая основана на оценке флуоресценции веществ-фотосенсибилизаторов и сочетает диагностику и терапию. Флуоресцентная визуализация, которая осуществляется при проведении ФДТ, также позволяет проводить одновременно диагностику, дозиметрию, мониторинг лечения и корректировать проводимую терапию. Свойства современных фотосенсибилизаторов позволили улучшить визуализацию опухолевых поражений благодаря их повышенным способностям к проникновению в ткани, чувствительности и специфичности при их определении с помощью оптических методов.

Эффективность и безопасность ФДТ при лечении новообразований шейки матки подтверждена в ряде исследований. В то же время отсутствует достаточное число публикаций, в которых были бы приведены результаты сравнения эффективности и безопасности фототераностики для лечения рассматриваемого контингента пациенток, а среди имеющихся можно отметить значительные расхождения результатов, что в значительной степени подтверждает высокую актуальность представленной работы.

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

Работа выполнена на репрезентативной выборке, в которую были включены 94 пациентки с морфологически подтвержденными ВПЧ-ассоциированными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки тяжелой степени и преинвазивными раком шейки матки, отобранных в соответствии с критериями включения и невключения.

Автором выбран адекватный дизайн исследования, при этом проведено

сравнительное проспективное сравнительное нерандомизированное открытое исследование в параллельных группах.

Научные положения и выводы работы основаны на значительном фактическом материале, полученном с помощью комплекса различных методов исследования, обработанном с использованием адекватного статистического аппарата. Большой объем материала, проанализированный автором, применение современных методов исследования и анализа данных не позволяют сомневаться в достоверности полученных результатов.

### **Научная новизна исследования**

Представленная работа является первым отечественным исследованием по обоснованию методологии фототераностики применительно к лечению интраэпителиальных неоплазий шейки матки и преинвазивного РШМ. Полученные автором результаты впервые позволили обосновать, что фототераностика с использованием одного источника лазерного излучения для проведения фотодиагностики и фотодинамической терапии является высокоэффективным и малоинвазивным методом лечения этого контингента пациенток, что способствует элиминации ВПЧ-инфекции. Применение метода позволяет достичь элиминации ВПЧ-инфекции, а также регресса очагов интраэпителиальных неоплазий и преинвазивного рака шейки матки.

В работе впервые продемонстрировано, что более высокая клиническая эффективность использования фототераностики в лечении рассматриваемой патологии проявляется лучшими (по сравнению с использованием стандартных методов лечения) показателями - более высокой частотой полной регрессии патологических очагов на слизистой шейки матки и снижением частоты выявления аномальных кольпоскопических признаков.

Впервые показано, что при реализации метода осуществляется воздействие на патологические очаги, не вызывающее повреждения неизмененных окружающих тканей, при этом не происходит грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, что позволяет сохранить

нормальные анатоμο- функциональные характеристики шейки матки после проведенного лечения.

Автором получены новые данные о динамике маркеров Ki67, p16, фосфогистона в клетках очагов поражения на шейке матки при проведении фотодинамической терапии, выявленное снижение уровней этих показателей подтверждает уменьшение пролиферативной активности клеток и интенсивности процессов онкогенеза после использования предложенного подхода к диагностике и лечению интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки.

По результатам работы получен патент на изобретение «Способ фотодинамической терапии новообразований шейки матки и вульвы под контролем совместной видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда».

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

Результаты, полученные в ходе выполнения работы, свидетельствуют, что фототераностика с использованием одного источника лазерного излучения для проведения фотодиагностики и фотодинамической терапии с 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 позволяет сохранить нормальные анатоμο-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 дают основания полагать, что механизмы действия ФДТ обеспечивают значительное снижение риска рецидивов папилломавирусной инфекции и сокращение продолжительности противовирусной терапии по сравнению использованием стандартных терапевтических подходов.

Автором обоснованы показания к применению метода фототераностики у данного контингента пациенток, к ним отнесены: ВПЧ-ассоциированные тяжелые дисплазии шейки матки и преинвазивный рак шейки матки у женщин репродуктивного периода, планирующих беременность.

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, внедрены в клиническую практику специалистов кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, отделения гинекологии ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, а также включены в учебный процесс на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

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

Данные, полученные автором по итогам исследования, позволяют рекомендовать применение фототераностики для лечения ВПЧ-ассоциированных тяжелых дисплазий шейки матки и преинвазивного рака шейки матки у женщин, планирующих беременность. При этом целесообразно использовать лазер с длиной волны излучения 660 нм с одновременным проведением флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

### **Общая оценка диссертации**

В целом представленная диссертация представляет собой законченный

научно-квалификационный труд. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Диссертация выполнена и оформлена в соответствии с необходимыми требованиями, в достаточной степени иллюстрирована рисунками и таблицами.

Работа написана хорошим литературным языком и свидетельствует об умелом владении автора материалом.

Автореферат и публикации отражают основное содержание диссертации.

Диссертация не лишена стилистических неточностей и опечаток. Недостатки принципиального характера в диссертации отсутствуют.

## 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная для онкологии научная задача по повышению эффективности лечения интраэпителиальных плоскоклеточных поражений тяжелой степени и преинвазивного рака шейки матки, что 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, а ее автор заслуживает присуждения искомой  
ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
(медицинские науки)

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.00.27 - хирургия), профессор,  
Заведующий кафедрой эндоскопии,  
эндоскопической и лазерной хирургии  
Факультета непрерывного медицинского образования  
Медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

В.А. Дуванский

Подпись профессора В.А. Дуванского заверяю  
Ученый секретарь Ученого Совета  
ФНМО МИ РУДН  
доцент, к.м.н.



О.А. Доготарь

«03» 04 2023 г.

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 3  
Телефон/факс: +7 (495) 434-66-46 E-mail: [dekanat.fpkmr@rudn.university](mailto:dekanat.fpkmr@rudn.university)