

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.С. Полушин

2018 года



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Вербитской Евгении Анатольевны на тему: «Диагностика и лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диагноз рака во время беременности – это драматичное событие, представляющее трудную дилемму для беременной пациентки, ее семьи и лечащих врачей. В последнее десятилетие сочетание злокачественных опухолей с беременностью становится менее редким событием с частотой встречаемости от 0,05 до 0,10 % беременностей. Это связано с отсрочкой деторождения и некоторым снижением возраста заболевших злокачественными опухолями. К наиболее часто встречаемым новообразованиям, сочетающимся с беременностью, относится преинвазивный рак шейки матки (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Вмешательство по поводу CIN на фоне беременности опасно в связи с угрозой ее прерывания, откладывание же лечения может нести риск

прогрессирования заболевания. Эта дилемма диктует необходимость выявления предиктивных факторов, позволяющих адекватно определить прогноз CIN с целью оптимизации диагностики и лечения заболевания.

В этой связи актуальность темы настоящего диссертационного исследования, направленного на выявление клинических и морфологических особенностей цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с беременностью, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования**

Автором диссертационной работы на основании полученных результатов о «биологическом поведении» цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных женщин выявлены предиктивные факторы прогноза заболевания, которые могут быть учтены врачом для определения оптимальной тактики ведения беременности и послеродового периода. Кроме того, продемонстрировано отсутствие риска передачи вируса папилломы человека детям от женщин, инфицированных ВПЧ и страдающих CIN.

### **Научно-практическая значимость**

Диссертация Вербитской Е.А. имеет высокую научную и практическую значимость. В результате проведенного исследования доказана высокая информативность цитологического метода исследования у беременных женщин в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Кроме того, выявлены клиничко-морфологические особенности заболевания во время беременности, которые влияют на определение лечебной тактики у беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

### **Достоверность работы**

Диссертационная работа Вербитской Е.А. основана на анализе достаточного ретроспективного и проспективного материала, включающего

данные о наблюдении, обследовании и лечении 228 беременных женщин, страдающих интраэпителиальной неоплазией шейки матки. Дизайн исследования понятен и логичен. Автором анализированы анамнестические, клинические, морфологические (в том числе иммуноцитохимические, иммуногистохимические) и молекулярные данные. Верификация диагноза и цитологический мониторинг проведен методами традиционного и жидкостного цитологического исследования эпителия экзоцервикса и эндоцервикса. Спектр использованных методик говорит о хорошем материальном и детально проработанном методическом обеспечении исследования. С помощью иммуногистохимического (ИГХ) и иммуноцитохимического (ИЦХ) метода изучены качественные признаки маркеров пролиферативной и антипролиферативной активности Ki-67 и p16 при CIN у беременных женщин. Полученные данные позволили автору рекомендовать выполнение ИГХ и ИЦХ в спорных случаях интраэпителиального поражения шейки матки. Кроме того, в ходе исследования обнаружены факторы, негативно влияющие на прогноз при CIN. Вероятность персистенции CIN достоверно возрастает при наличии хотя бы одного из 5 выявленных факторов риска. Этот результат важен прежде всего с практической точки зрения, так как влияет на тактику наблюдения и лечения пациенток с CIN после родоразрешения.

В результате исследования проанализированы течение и исход заболевания во время беременности, после родоразрешения или прерывания беременности. Для оценки полученных данных автором использован однофакторный анализ. Такой материал по своему качеству и объему является достаточным для решения поставленных задач, обеспечивает достоверность результатов исследования и сформулированных выводов. Кроме того, достоверность результатов диссертации обеспечена адекватным использованием современных методов компьютерного математического анализа данных, полученных автором в процессе исследования.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 14 отечественных и 120 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 21 рисунком.

Во введении автором раскрыта актуальность работы. Цель и задачи сформулированы корректно, полностью соответствуют теме диссертационного исследования.

Обзор литературы представлен в первой главе. Критический анализ отечественной и зарубежной литературы позволил осуществить объективную оценку состояния проблемы и наметить пути их решения. Данный раздел диссертации показывает достаточное владение автором методикой работы с научной медицинской литературой.

Во второй главе «Материалы и методы» представлено описание включенных в исследование пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией на фоне беременности. Клиническая характеристика больных приведена довольно подробно. Работа базируется на достаточном материале. Кроме того, в этом разделе детально описаны и хорошо иллюстрированы методики выполнения исследования, патоморфологическая оценка, а также методы мониторинга заболевания. Данная глава указывает на высокие методические и хорошее материальное обеспечение рецензируемого исследования.

В третьей главе отражены результаты диссертационной работы, включающие описание клинико-морфологических особенностей цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с беременностью, основные методы верификации заболевания во время беременности. Определено, что цитологическое исследование является эффективным и достаточным методом диагностики и мониторинга CIN,

ассоциированного с беременностью. При этом, чувствительность метода составила 97,9%. Также, иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) «двойного окрашивания» может быть использовано в качестве дополнительного метода в диагностике и прогнозе течения CIN (во всех случаях отрицательного результата ИЦХ «двойного окрашивания» наблюдался регресс заболевания после родов). Кроме того, описаны результаты иммуноцитохимического и иммуногистохимического методов в качестве дифференциальной диагностики CIN у беременных, подробно описана лечебная тактика у беременных женщин, отягощенных заболеванием шейки матки, основанная на «биологическом поведении» CIN на фоне беременности; определены предиктивные факторы прогноза заболевания. В результате унивариантного анализа бинарных переменных выявлен относительный риск (ОР) персистенции цервикальной интраэпителиальной неоплазии после родов и статистическая значимость выявленной прямой связи между фактором и исходом заболевания. В результате анализа установлено, что такие факторы, как HSIL, возраст старше 27 лет, ВПЧ инфицированность, эктопия шейки матки на фоне беременности, способствуют персистенции заболевания во время беременности и после родов.

В «Заключении» автор кратко резюмирует основные результаты исследования и подчеркивает актуальность и научно-практическую значимость проделанной работы.

**Выводы** диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

**Вопросы и замечания.** Замечаний принципиального характера по работе нет.

Вопросы. Какова тактика лечения в случае выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии перед запланированной беременностью? В какие сроки после окончания лечения CIN допустима беременность?

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования активно используются в клинической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России, в учебном процессе кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Минздрава России.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты представленного исследования могут быть использованы в практической деятельности акушеров-гинекологов, онкологов при планировании и выборе оптимальной тактики наблюдения, обследования и лечения женщин с CIN на фоне беременности, после родов или прерывания беременности, а также использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии и гинекологии медицинских ВУЗов.

### **Заключение**

Диссертационная работа Вербитской Евгении Анатольевны «Диагностика и лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных» является научно- квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для клинической онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013.г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г., №335) утвержденного Постановлением Правительства

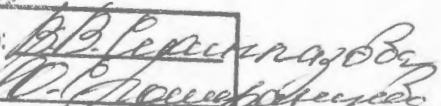
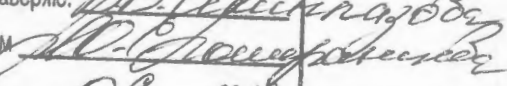
Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Вербитская Евгения Анатольевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол заседания № 1 от 03 сентября 2018 года.

Заведующий кафедрой онкологии  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук

  
В.В. Семиглазов



Подпись руки заверяю:   
 Спец. по кадрам   
 «13» 09 2018.