

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России доктора медицинских наук, профессора

Хрянина Алексея Алексеевича

на диссертационную работу Ковалыка Владимира Павловича «Этиопатогенетическое и клиническое значение вирусов герпеса и папилломы человека в развитии у мужчин урогенитальных инфекций и бесплодия. Принципы лечения», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы диссертации обусловлена высокой распространенностью герпесвирусов и вирусов папилломы человека (ВПЧ), среди населения во всем мире. В настоящее время все большее влияние обретает важная парадигма: оценка и прогнозирование интегрального эффекта различных вирусных инфекций, оказывающих выраженное негативное воздействие на организм человека. Заболевания, вызванные вирусами герпеса и папилломавирусами характеризуются длительным хроническим течением с периодами латенции и реактивации, во время которых возможна онкогенная трансформация, кофакторами которой являются ВПЧ. Наличие вирусов герпеса и ВПЧ в урогенитальном тракте вызывает особую озабоченность, так как при этом возникает потенциальная угроза репродуктивному здоровью с вероятностью передачи инфекционных агентов будущему поколению. Согласно законам Менделя некоторые вирусы герпеса способны не только инфицировать органы мочеполовой системы, но могут встраиваться в околотеломерную область хромосом и тогда происходит наследственная передача вирусной инфекции.

Появление новых молекулярно-генетических методов верификации микроорганизмов открывает широкие возможности количественной детекции герпесвирусов и папилломавирусов с определением их видов и принадлежностью к группе высокого онкогенного риска ВПЧ, что и было использовано в данной работе.

Бесплодие является социально значимым заболеванием, распространенность по официальным данным ВОЗ составляет 15% среди семейных пар. Роль вирусных агентов при бесплодии – это динамично развивающаяся область современной дерматовенерологии. Несмотря на высокую распространенность герпесвирусов и ВПЧ, патогенез урогенитальной патологии, ассоциированной с этими вирусными инфекциями в настоящее время недостаточно изучены. Сексуальная передача вирусных агентов является не только важным фактором здоровья мочеполовой сферы, но и создает угрозу осложнений в виде невынашивания беременности, бесплодия и онкогенной трансформации. Малоизученным также является этиопатогенез воспалительных заболеваний, возникающих в урогенитальной области. Большинство случаев лейкоцитарной реакции в органах простатовезикулярного комплекса протекают без четко определенных этиологических агентов. Как следствие проводимая терапия является недостаточно эффективной.

В современных научных работах отечественных и зарубежных ученых прослеживается повышенный интерес к изучению хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли и бесплодия. В связи с этим результаты, представленные в работе Ковалык В.П. по изучению роли вирусов герпеса и ВПЧ при этих заболеваниях и поиске оптимальных направлений в лечении, являются, несомненно, актуальными и имеют большое научно-практическое значение для дерматовенерологии.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Ковалыка В.П. определяются достаточным числом участников (свыше 700) и сроком наблюдения (до 6 мес), использованием современных методов исследований и статистической обработки полученных результатов.

Работа является новаторским исследованием роли герпесвирусов и ВПЧ высокого онкогенного риска при воспалительных урогенитальных заболеваниях и бесплодии. Автор на большом числе наблюдений оценил распространенность герпесвирусов и ВПЧ при урогенитальной воспалительной патологии, осложненной бесплодием. В динамике изучен цитокиновый профиль пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли и бесплодием при вирусной коинфекции и без таковой. Показано, что помимо повышения воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α , при вирусной инфекции происходит снижение интерферона гамма, что обуславливает ее персистенцию в урогенитальных локусах и обосновывает необходимость проведения интерферон-заместительной терапии.

С помощью экспериментального исследования соискатель впервые показал возможность инфицирования зрелых сперматозоидов цитомегаловирусами, которые, после 2х часовой инкубации обнаруживались в различных компартментах половых клеток. Ранее считалось, что такое инфицирование возможно только на стадии созревания сперматозоидов.

Впервые установлено значение высоких концентраций вирусов герпеса и ВПЧ (более 10^3 на 100.000 сперматозоидов). Установлено, что пиковые концентрации герпесвирусов IV-VI типов ассоциированы с идиопатическим бесплодием, при этом наибольшая вирусная нагрузка папилломавирусами

зафиксирована в группе воспалительных урогенитальных заболеваний. Наглядно представлен в работе патоспермический эффект изучаемых вирусов.

Внедрение в клиническую практику противовирусных препаратов для комплексного лечения хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли – новый персонифицированный подход в терапии таких заболеваний. Показано, что эффективность такой стратегии превышает стандартную терапию, а нежелательные лекарственные реакции наблюдаются достоверно реже.

Новым является подход контроля за интрацитоплазматическим инфицированием сперматозоидов с помощью электронной микроскопии, который показал сокращение и элиминацию герпесвирусов из половых клеток более чем в половине случаев в результате комплексной терапии.

Таким образом, соискатель расширил спектр инфекционных агентов, ассоциированных с урогенитальными заболеваниями и их осложнениями, а также продемонстрировал эффективность комплексной терапии вирусных инфекций.

Научно-обоснованные положения подтверждают научную новизну разработки и обоснования диагностики и лечения герпес- и ВПЧ-ассоциированных заболеваний урогенитальной сферы на основании полученных результатов исследования.

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

Диссертационная работа Ковалыка Владимира Павловича посвящена изучению роли герпесвирусов и ВПЧ в контексте урогенитальных инфекций

и разработке подходов к лечению. Для решения поставленных задач соискатель в первой части исследования показал, что изучаемые вирусные инфекции выявляются в группах мужчин с хроническим простатитом и бесплодием, в отличие от контрольной группы здоровых мужчин. Дальнейший ход исследования позволил уточнить преимущественное значение вирусов при различных поражениях мочеполовой системы. В частности, была наглядно показана связь одновременной коинфекции различными типами папилломавирусов и мужским бесплодием на фоне инфекции добавочных половых желез. Также убедительным является вывод о патоспермическом действии герпесвирусов, в результате чего наблюдалось снижение концентрации и подвижности сперматозоидов. Представленные микрофотографии цитомегаловирусов внутри половых гамет не оставляют сомнений о роли этих вирусов в снижении фертильности у мужчин.

Вторая часть исследования логически вытекает из выводов первой. Предпринята удачная попытка лечения вирус-ассоциированных урогенитальных заболеваний с помощью имеющихся современных противовирусных средств. С одной стороны, автор применял ациклический нуклеозид валацикловир в среднетерапевтической дозе и длительностью, соответствующей тяжести инфекции. С другой стороны – учтено иммуносупрессивное действие герпесвирусов, которое позволяет ускользать от защитных компонентов гуморального иммунитета.

Рабочая гипотеза автора об эффективности валацикловира в комплексе с препаратом интерферона $\alpha 2\beta$ нашла свое подтверждение в тщательно проведенном мониторинге за результатами терапии. Так, соискатель с помощью стандартизированных клинических шкал продемонстрировал успешное купирование симптомов заболевания у пациентов. Для группы пациентов, получавших комплексное лечение валацикловиром с интерфероном $\alpha 2\beta$ элиминация вируса произошла в 77,5%, а в группе

пациентов, получавших монотерапию интерфероном $\alpha 2\beta$ – 56,2%, с уменьшением вирусной нагрузки в остальных случаях минимум в 5 раз.

Автором решены все поставленные задачи. Данные, полученные в ходе исследования проанализированы с помощью общепринятых методов статистической обработки. Обоснованность выводов и рекомендаций подтверждается использованием современных методов исследования, апробацией полученных результатов на международных и общероссийских научных конференциях, в научной отраслевой печати, а также в практической деятельности.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты диссертационной работы Ковалыка В.П. открывают новое направление в дерматовенерологии – вирусные урогенитальные воспалительные заболевания и их осложнения (вирус-ассоциированные хронический простатит/синдром хронической тазовой боли и инфекции добавочных половых желез, осложненные бесплодием). Данные исследований позволяют по-новому оценить этиологию неспецифических инфекций добавочных половых желез с акцентом на вирусные агенты. Выводы о роли выявления герпес- и папилломавирусов в эякуляте имеют значительную ценность при ведении мужчин с бесплодием.

Ценностью исследования является тесное междисциплинарное взаимодействие с профильными учреждениями – НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и НИИ физико-химической биологии им. А.И. Белозерского, что позволило провести работу на высоком методологическом уровне и получить убедительные результаты.

Материалы исследования использованы при написании монографий и справочников для практических врачей, внедрены в учебный процесс

постдипломного образования врачей и лечебный процесс ряда медицинских учреждений практического здравоохранения.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа оформлена на 247 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, двух глав с результатами собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 39 таблицами, 18 рисунками. Библиографический указатель содержит 417 статей, из которых 72 отечественных и 345 зарубежных авторов.

Во введении изложены основные предпосылки диссертации, обоснована актуальность темы исследования, определена цель исследования и задачи, основные положения, выносимые на защиту, описана научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава является литературным обзором, в котором представлен анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвященных изучению инфекций добавочных половых желез, герпесвирусной и папилломавирусной инфекции, современное представление о воспалительном тазовом болевом синдроме и бесплодии. Автор изучил большой объем литературы, что подтверждается ссылками на источники, большинство из которых датировано последними 5 годами. Автор приходит к выводу, что значительная часть урогенитальных заболеваний имеет неясную этиологию, поскольку при наличии лабораторных признаков воспаления известные традиционные микробные агенты не выявляются. Вместе с тем, широкий спектр вирусных микроорганизмов пожизненно инфицирует практически каждого человека, а значительная доля мужчин с нарушениями мочеполовой сферы оказывается носителями герпес- и папилломавирусов, значение

которых не определено.

Важным является акцент на возможной передаче герпес- и папилломавирусов половым путем. Так, помимо вирусов герпеса 1 и 2 типа, показано, что распространенность цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр и вируса герпеса 6 типа повышается с увеличением числа сексуальных партнеров, при использовании более рискованных сексуальных практик и уменьшается при использовании барьерных методов контрацепции.

Таким образом, проанализированные автором литературные источники подтверждают актуальность выбранной темы и свидетельствуют о необходимости исследования данной проблемы.

Во второй главе изложена методология исследований. Раздел иллюстрирован фотографиями и блок-схемой, что делает его наглядным и понятным. Особое внимание уделено формированию изучаемых групп в контексте из однородности по возрасту, тяжести симптомов, наличию осложнений. Подробно описаны последовательность взятия биоматериала и его распределение для последующих исследований, что важно при большом объеме обследования. Обоснованным является выделение двух групп мужчин с вирус-ассоциированными заболеваниями: хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли и бесплодием, которые получали комплексную терапию (противовирусные и симптоматические средства в различных комбинациях). Описаны средства контроля за динамикой терапии: шкалы-опросники, инструментальные и лабораторные исследования. Заслуживает уважения применение таких высокоточных методов исследования как электронная микроскопия и иммуноцитохимическое исследование, которые не используются в рутинной клинической практике.

Третья глава посвящена изучению влияния вирусов герпеса 1-6 типа

на течение воспалительных урогенитальных заболеваний. Показано, что герпесвирусы и папилломавирусы высокого онкогенного риска достоверно ассоциированы с инфицированием добавочных половых желез, что проявляется в виде хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, а также бесплодии. Имела значение вирусная нагрузка, которая оказалась важным фактором в возникновении идиопатического бесплодия или воспалительного тазового болевого синдрома у мужчин.

Проведен анализ влияния герпес- и папилломавирусов на параметры фертильности, где показано отрицательное их влияние на концентрацию и подвижность сперматозоидов. Экспериментальное исследование подтвердило гипотезу об инфицировании цитомегаловирусом сперматозоидов. Таким образом, получены данные о этиопатогенетической роли исследуемых вирусов при урогенитальной патологии, что диктует необходимость разработки терапевтических подходов.

В четвёртой главе предпринято сравнительное исследование противовирусных схем лечения, длительность которых соизмерима с тяжестью урогенитальной патологии. Одна из групп проходила лечение валацикловиром 500 мг дважды в день в течение 3 мес и препаратом интерферона $\alpha 2\beta$ с антиоксидантами. Другая группа, помимо интерферона $\alpha 2\beta$ принимала симптоматические тамсулозин 0,4 мкг и диклофенак 50 мг. Для сравнения использовали мужчин с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли, которым проводили традиционное лечение левофлоксацином, тамсулозином и диклофенаком в терапевтических дозах. Динамика симптомов демонстрирует максимальную быстроту их разрешения при использовании симптоматических препаратов, однако в отдаленной перспективе результаты лечения противовирусными препаратами были достоверно лучше.

Динамика показателей цитокинов наглядно демонстрирует

патогенетические изменения, возникающие при вирус-ассоциированных урогенитальных заболеваниях и дополнительно обосновывает необходимость иммуотропной терапии.

В пятой главе автор сопоставляет полученные результаты распространенности вирусов в урогенитальных пробах с данными других отечественных и зарубежных работ. Обсуждаются возможные причины клинических особенностей мужчин с вирус-ассоциированным хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Анализируются результаты исследования цитокинового статуса до и после лечения.

В разделе **заключение** автор кратко подводит итоги диссертационного исследования, обобщает результаты исследования, указывая на наиболее важные выводы. Герпесвирусы и папилломавирусы являются важными этиопатогенетическими факторами воспалительных урогенитальных заболеваний и бесплодия. Терапия таких заболеваний должна включать противовирусные препараты, целью которых является достижение клинического эффекта в результате элиминации вирусов или значительного снижения вирусной нагрузки.

Выводы логично вытекают из материала диссертации и объективно отражают основные положения проведенных исследований, свидетельствуют о решении поставленных задач и достижении цели диссертационного исследования.

Область, методы и способы проведения исследований диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационного исследования в научной печати

Результаты представленной работы опубликованы в 29 научных трудах, в том числе 7 публикациях из перечня Web of Science, Scopus, 12 публикациях в журналах, входящих в перечень ВАК и РUDN, а также монографии, справочнике врача, клинических рекомендациях МЗ РФ и тезисах конференций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Ковалыка Владимира Павловича «Этиопатогенетическое и клиническое значение вирусов герпеса и папилломы человека в развитии у мужчин урогенитальных инфекций и бесплодия. Принципы лечения» является кратким изложением проведенного исследования, отражает основное содержание работы, выводы и практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к работе не имею.

Вопросы:

1. Требуется ли лечение бессимптомное носительство и латентное вирусывыделение из органов мочеполовой системы герпесвирусов и папилломавирусов исходя из результатов Вашего исследования?
2. В чем причина, по Вашему мнению, большей частоты депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с вирус-ассоциированными урогенитальными инфекциями?

Заключение по работе

Диссертация Ковалыка Владимира Павловича «Этиопатогенетическое и клиническое значение вирусов герпеса и папилломы человека в развитии у

мужчин урогенитальных инфекций и бесплодия. Принципы лечения» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение крупной научной проблемы, касающейся установления этиопатогенетической роли вирусов герпеса и папилломы человека в качестве урогенитальных инфекций добавочных половых желез, их диагностике и лечению. По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости научных результатов диссертационная работа Ковалыка В.П. полностью соответствует требованиям п.2.1 раздела II «Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Учёным советом РУДН, протокол №12 от 23.09.2019 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор Ковалык Владимир Павлович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, д.м.н. (14.03.03 Патологическая физиология; 14.01.10 Кожные и венерические болезни), профессор



Хрянин А.А.

Дата: 26 октября 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Хрянина А.А. заверяю

Ведущий специалист по кадрам



Кох О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России»

Почтовый адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Телефон: +7 (383) 222-32-04

Адрес электронной почты: rector@ngmu.ru

Адрес сайта организации: <https://ngmu.ru/>