

ОТЗЫВ

официального оппонента Спивака Леонида Григорьевича, доктора медицинских наук, профессора Института урологии и репродуктивного здоровья человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» 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

Урогенитальные инфекционные заболевания продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения на планете. Ежедневно возникает более 1 млн новых случаев инфекций, передаваемых половым путем, а число смертей, связанных с онкологическими заболеваниями, ассоциированными с этими инфекциями, ежегодно составляет 2,3 млн случаев. Одной из резолюций недавней Всемирной ассамблеи здравоохранения от мая 2021 г было внедрение стратегии борьбы с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами и инфекциями, передаваемыми половым путем. По оценкам ВОЗ более 500 млн человек больны генитальным герпесом, вызванным вирусами герпеса человека. Более 290 млн человек имеют инфекцию, вызванную вирусами папилломы человека. Большинство случаев инфекций, передаваемых половым путем протекают бессимптомно или с незначительными симптомами, в результате чего инфекции длительное время остаются невыявленными. В ряде случаев половые инфекции имеют серьезные последствия для репродуктивного здоровья, помимо непосредственного воздействия самой

инфекции, например: бесплодие или передача инфекции от матери к ребенку. Воспалительные заболевания вспомогательных половых желез у мужчин являются закономерным следствием перенесенных ИППП.

Одной из наиболее частых нозологических единиц у мужчин, с которыми сталкиваются на урологическом приеме является хронический простатит/синдром хронической тазовой боли. Категория А этого заболевания подразумевает воспалительный процесс предстательной железы, однако этиология этого заболевания до конца неизвестна и продолжает оставаться предметом научных исследований. Поиску этиологических причин хронического простатита и мужского бесплодия, а также их лечению посвящено диссертационное исследование Ковалька В.П.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов, полученных в диссертационной работе, подтверждается достаточным объемом выборки: в первой части исследования проводили количественное определение герпесвирусов типа с помощью *real-time* ПЦР проб эякулята 437 пациентов, разделенных на группы: 1 – бесплодие на фоне хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, 2- идиопатическое бесплодие, 3- фертильные мужчины с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Контрольную группу 4 составили 52 здоровых мужчины. Во второй части исследования проводили комплексное обследование и лечение 287 мужчин с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли (в т.ч. 23 мужчин с бесплодием). Автором использованы современные методы диагностики, позволившими успешно решить поставленные задачи. Для изучения патогенеза цитомегаловирусной инфекции при мужском бесплодии проводили экспериментальное *in vitro* инфицирование штаммом 169 AD

цитомегаловируса, полученным из Государственной коллекции вирусов Российской Федерации. План исследования соответствует цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов подтверждена корректно проведенным статистическим анализом.

Результаты, полученные в рамках диссертационного исследования, обладают научной новизной:

- получены данные о распространенности герпесвирусов, в том числе IV-VI типа и вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска у пациентов с хроническим простатитом/ синдромом хронической тазовой боли у фертильных и инфертильных мужчин в сравнении с группой контроля с помощью количественных молекулярно-генетических, электронно-микроскопических и иммуноцитохимических исследований.
- Установлено, что герпесвирусы и вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска на фоне воспаления добавочных половых желез приводят к снижению концентрации сперматозоидов и доли форм сперматозоидов с нормальным строением;
- установлено, что высокая концентрация герпесвирусов ассоциирована с идиопатическим бесплодием, а высокая концентрация папилломавирусов - с инфекцией добавочных половых желез и хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли, а коинфекция различными генотипами папилломавирусов ассоциирована с мужским бесплодием на фоне воспаления добавочных половых желез;
- охарактеризована клиническая картина абактериального хронического простатита, ассоциированного с герпесвирусами и папилломавирусами, проведена оценка показателей качества жизни обследованных пациентов;
- установлена высокая эффективность (50,5-67,0%) предложенного метода комплексного лечения с использованием валацикловира и/или интерферона $\alpha 2\beta$ у пациентов с абактериальным хроническим

простатитом, ассоциированным с герпес- и папилломавирусами высокого онкогенного риска по сравнению со стандартными схемами лечения (31,7%). Впервые проведено экспериментальное *in vitro* инфицирование эякулята культурой цитомегаловируса, а также изучена локализация этих вирусов внутри сперматозоидов с использованием иммуноцитохимического исследования.

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

Приведенные в исследовании результаты, выводы, заключение и практические рекомендации обладают логикой, соответствуют с известными научными данными и вытекают из анализа большого массива данных 776 пациентов. Выводы, сформулированные в результате проведенной работы, соответствуют цели и задачам исследования. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, представленные в исследовании, в полной мере научно обоснованы.

Ценность для науки и практики результатов работы

Полученные в ходе исследования данные позволяют расширить знания об этиопатогенезе infertility и воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта у мужчин. Основной научной ценностью исследования является установление этиопатогенетического и клинического значения герпес- и папилломавирусов в развитии уrogenитальных заболеваний у мужчин.

Успешное экспериментальное инфицирование сперматозоидов цитомегаловирусами позволяет создать модель инфекции *in vitro*.

Внедрение в клиническую практику полученных данных позволяет совершенствовать диагностические алгоритмы для поиска этиологических агентов таких социально значимых заболеваний, как мужское бесплодие и хронический простатит. Включение в диагностический алгоритм хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли и бесплодия исследований уrogenитальных проб на герпесвирусы и папилломавирусы позволяет верифицировать этиологию вирус-ассоциированных случаев и назначать адекватную терапию.

Результаты проведённого научного исследования позволяют усовершенствовать схемы лечения абактериального простатита и мужского бесплодия. Разработанные методы лечения направлены на супрессию этиологически значимых вирусных агентов и приводят к повышению показателей качества жизни данной категории больных.

Сформулированные в работе подходы к диагностике и лечению данной категории больных имеют большую практическую значимость и могут быть применены в специализированных медицинских учреждениях, занимающихся лечением уrogenитальной патологии у мужчин. Результаты исследования внедрены в практику ФГБУ КДЦ ВМТ ФМБА России, МНПЦДК ДЗМ. Теоретические положения диссертации используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 247 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft World 2019 for Windows, шрифтом Times New Roman

кеглем 14 с интервалом 1,5 и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (включает 417 источников, из них 72 – отечественных и 345 зарубежных). Диссертация включает 39 таблиц, 5 диаграмм, блок-схему и иллюстрирована фотоматериалом.

Диссертация написана по классическому принципу и содержит введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Литературный обзор посвящен данным исследований последнего десятилетия по данной теме. Отмечено, что бесплодие в Российской Федерации поражает до 20% семейных пар, а доля мужского фактора составляет 50%. Инфекции добавочных половых желез выступают одной из основных причин мужского бесплодия, а их этиологический спектр установлен не полностью и является предметом изучения. Темой научных исследований в этой области все чаще становятся вирусы герпеса и вирусы папилломы человека. Их обнаруживают в урогенитальных пробах у пациентов различных популяций, однако сведения о их роли при урогенитальных заболеваниях противоречивы. В связи с этим автор ставит целью исследования установить этиопатогенетическое и клиническое значение вирусов герпеса и папилломы человека в развитии урогенитальных заболеваний и бесплодия у мужчин и разработать принципы лечения абактериального хронического простатита и инфекций добавочных половых желез, ассоциированных с этими вирусами.

Основная часть работы состоит из двух частей. В первой части использованы биопробы мужчин с бесплодием и абактериальным хроническим простатитом. Эякулят 489 пациентов разделили на 3 части, из которых первую использовали для выполнения спермиологического исследования, вторую – для детекции вирусов герпеса человека и вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска, третью использовали для

иммуноцитохимического исследования и фракционной локализации выявленных микроорганизмов. Автором было наглядно показано, что:

- Вирусы герпеса являются кофакторами бесплодия, которые ухудшают базовые параметры качества спермы: концентрацию и долю сперматозоидов с нормальным строением. Вирусы герпеса IV-VI типов достоверно ассоциированы с воспалительным хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Высокая концентрация изучаемых герпесвирусов ассоциирована с идиопатическим бесплодием.
- Цитомегаловирус способен инфицировать мужские половые клетки *in vivo* и *in vitro*, прикрепляясь к сперматозоидам и проникая внутрь этих клеток. Внутриклеточная локализация цитомегаловируса в головке, шейке и хвосте сперматозоидов может приводить к ухудшению подвижности, нарушению функционирования генетического аппарата спермиев с последующим формированием клеток с аномальным строением, что приводит к нарушению фертильности спермы.
- Папилломавирусы высокого онкогенного риска являются независимым фактором риска, ассоциированным с бесплодием и воспалительным абактериальным простатитом. При этом важными патогенетическими параметрами папилломавирусной инфекции являются коинфекция различными генотипами и их высокая концентрация.
- Герпесвирусы и вирусы папилломы человека при наличии абактериального хронического простатита приводят к снижению концентрации сперматозоидов и уменьшению доли морфологически нормальных сперматозоидов. Наибольший вклад в ухудшение качества спермы имеет цитомегаловирус, а вирус Эпштейна Барр может быть причиной парадоксального увеличения подвижности сперматозоидов с возможными перинатальными потерями.

Таким образом, в первой части исследования диссертант обосновал необходимость детекции герпесвирусов IV-VI типов и папилломавирусов

высокого онкогенного риска и применения терапевтических стратегий, направленных на подавление этих микроорганизмов.

В второй части исследования автор на основании изучения 287 пациентов с абактериальным хроническим простатитом и бесплодием выполнил стандартный диагностический протокол и дополнил его детекцией вирусов простого герпеса. Пациентам с выявленными ВГЧ IV-VI типа назначали противовирусные и иммунных препараты, симптоматическую терапию, а пациентам без вирусов – стандартную антибактериальную терапию с $\alpha 1$ -блокатором и нестероидным противовоспалительным средством. Контроль эффективности терапии осуществлялся с помощью общепризнанных шкал «Индекс симптомов хронического простатита», «Международная шкала симптомов со стороны предстательной железы», а также инструментальных исследований. Было наглядно показано, что:

- Пациенты с абактериальным хроническим простатитом, ассоциированными с герпес- и папилломавирусами имеют достоверно более частые анамнестические данные об уретральных инфекциях, передаваемых половым путем и курсах лечения хронического простатита, более частую коморбидность депрессивными и тревожными расстройствами
- Схема лечения валацикловиrom 500 мг x2 раза в день – 3 мес совместно с интерфероном $\alpha 2\beta$ 1 млн МЕ – 30 дней показала наилучший долгосрочный клинический результат при оценке через 6 месяцев с лучшим профилем безопасности.
- Схема лечения интерфероном $\alpha 2\beta$ 1 млн МЕ – 20 дней, тамсулозин 0,4 мкг – 3 мес и суппозитории диклофенак 50 мг – 10 дней имела благоприятный профиль клинической эффективности как в ближайшей так и в отдаленной перспективе.
- Обе схемы противовирусного лечения обладают преимуществом перед стандартными схемами в восстановлении репродуктивного потенциала у пациентов с бесплодием, ассоциированным с герпесвирусами и папилломавирусами.

- Терапия вирус-ассоциированных случаев абактериального хронического простатита приводила к нормализации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и повышению содержания IFN- γ в спермоплазме.

В главе 4 дана классификация согласно новой системы UPOINT-фенотипирования хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли.

В главе «Обсуждение» соискатель сравнил полученные результаты с имеющимися данными обнаружения герпес- и папилломавирусов в качестве урогенитальных инфекций.

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

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационного исследования в научной печати

По результатам исследования опубликованы 29 работ, в т.ч. 7 статей в журналах из перечня Scopus: «Клиническая дерматовенерология и косметология», «Урология», «Андрология и генитальная хирургия», «Andrology» и др.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен на 42 стр., полностью отражает полученные соискателем основные результаты исследования, написан в соответствие с существующими требованиями, содержит научные положения, выводы и практические рекомендации, вытекающие из существа диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к работе не имею. Диссертационная работа Ковалька В.П. заслуживает положительной оценки. Следует отметить ряд стилистических погрешностей, не снижающих научную и практическую ценность выполненного исследования. Данные исследований относительно психологического домена классификации UPOINT частично повторяют результаты анкетирования с помощью шкалы Госпитальная оценка депрессии и тревоги. Автор использует шкалу «Международный индекс эректильной функции 5», в то время как в терапии пациентов не используются препараты для лечения копулятивной дисфункции.

Вопрос:

На Ваш взгляд, является ли обнаружение герпес- и папилломавирусов в урогенитальных пробах у пациентов с синдромом хронической тазовой боли индикатором инфекционного фенотипа этого заболевания согласно классификации UPOINT?

Заключение по работе

Диссертация Ковалька 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 по специальности 3.1.23 Дерматовенерология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема роли герпес- и папилломавирусов в урогенитальной патологии и даны принципы ее терапии. По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, и значимости научных результатов диссертационная работа Ковалька 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 Института урологии и репродуктивного
здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н. (3.1.13 Урология и андрология)



Спивак Л.Г

Дата: 03.11.2023



*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)*

Почтовый адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7 (495) 609-14-00

Адрес электронной почты: rectorat@staff.sechenov.ru

Адрес сайта организации: <https://www.sechenov.ru>