

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Хрянина А.А. на диссертационную работу Большенко Н.В. «Оптимизация тактики ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией с учетом количественных показателей содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни в диссертационный совет Д 208.115.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертационная работа Большенко Н.В. посвящена изучению клинического течения папилломавирусной инфекции и идентификации генотипов вирусов папилломы человека.

### **Актуальность темы диссертации**

Папилломавирусная инфекция является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем среди лиц репродуктивного возраста. Кроме заболеваний, являющихся прямым следствием папилломавирусной инфекции (аногенитальные бородавки, папилломатоз), она может быть связана с онкологической патологией, ассоциированной с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска – прежде всего раком шейки матки, что убедительно доказано Нобелевским лауреатом 2008 года – немецким ученым вирусологом Харальдом цур Хаузенем. Несмотря на официальную регистрацию папилломавирусной инфекции в виде манифестных проявлений (аногенитальных бородавок) в Российской Федерации с 1993 года, до сих пор не регламентирован порядок оказания медицинской помощи пациентам, инфицированным вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска. В связи с этим отсутствуют данные истинного распространения папилломавирусной инфекции и критерии прогнозирования течения инфекционного процесса, что подтверждает актуальность и значимость диссертационной работы Большенко Н.В., как с научной, так и с практической точки зрения.

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

Положения, выносимые автором на защиту, обоснованы большим количеством клинических наблюдений, репрезентативностью подобранных групп, современными методиками сбора и обработки исходной информации, качественной статистической обработкой материала, квалифицированной трактовкой клинических данных. Сформулированные диссертантом положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, логичны и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Положения подтверждены сравнением с данными научных исследований зарубежных и отечественных ученых по результатам публикаций последних лет.

### **Научная достоверность и новизна результатов диссертационной работы**

Достоверность полученных результатов и новизна исследования не вызывают сомнений, так как существенным достоинством диссертационной работы Большенко Н.В. является большой объем клинического материала, что крайне важно для получения достоверных данных. Научная новизна исследования заключается в определении ассоциации количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска с клиническим течением, формой папилломавирусной инфекции и идентификацией генотипов вирусов папилломы человека. Автором установлена взаимосвязь клинического течения инфекционного процесса и цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки, а также проанализирована зависимость цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки от количественных показателей вирусов папилломы человека, что представляет не только научную, но и практическую ценность.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Диссертация Большенко Н.В. вносит несомненный вклад, как в научную, так и в практическую медицину. Данное исследование позволило автору сформулировать и обосновать тактику ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией на основании изучения зависимости формы, клинического течения папилломавирусной инфекции и цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки от количественных показателей вирусов папилломы человека и генотипа вируса. Полученные данные, позволяющие

определить группы повышенного риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, имеют не только научную ценность, но и могут быть использованы в практической деятельности врачей-дерматовенерологов и акушеров-гинекологов с целью прогнозирования клинического течения инфекционного процесса.

### **Личный вклад**

Диссертантом самостоятельно выполнены все этапы диссертационного исследования: написан обзор литературы, составлен план работы, сформулированы цель, задачи, критерии включения в исследование, принято решения об использовании современных методов исследования и методов оценки полученных результатов, определен объем клинического и лабораторного обследования пациентов. Автор лично проводила взятие биологических образцов и наблюдение за пациентами с диагностированной папилломавирусной инфекцией, всеми лицами женского пола, лицами мужского пола, являющимися половыми партнерами женщин, инфицированных вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, участвовавшими в научном исследовании. Так же автором подготовлен материал для выступлений и научных публикаций.

### **Достоинства и недостатки содержания и формулировки диссертации**

Диссертация построена по традиционной схеме и не имеет существенных особенностей, требующих специального разбора. Работа состоит из введения, обзора литературы, описание методов исследования, пяти глав, три из которых содержат результаты собственных исследований и их обсуждение, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка литературы. Текст диссертации изложен на 171 странице машинописного текста, иллюстрирован 55 таблицами и 17 рисунками. Указатель литературы содержит ссылки на 265 источников, их них 166 отечественных и 99 зарубежных авторов.

Главы диссертации содержат следующие сведения:

Во введении полно раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, четко и конкретно сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость изучаемой проблемы. Подробно сформулированы основные положения, выносимые автором на защиту, описаны результаты апробации, внедрение в научную и практическую

деятельность полученных результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, а также соответствие диссертации паспорту научной специальности.

**В главе 1** (обзор литературы) диссертант рассматривает широкий спектр вопросов, включающий этиологические, патогенетические и эпидемиологические аспекты папилломавирусной инфекции, факторы риска инфицирования вирусами папилломы человека и развития рака шейки матки, а также кофакторы онкогенных заболеваний репродуктивной системы. Автор подробно описывает современные методы профилактики развития онкологической патологии шейки матки путем внедрения новых методов диагностики, проводит анализ лабораторных методов исследования, внедренных в последние годы в отечественную и зарубежную практику. Данная глава, как и все последующие, разделена на подразделы, что значительно облегчает восприятие материала. Следует отметить полноту их освящения и аналитический характер изложения.

**В главе 2** описаны материалы и методы исследования. Автором представлена клиническая характеристика обследованных пациентов и критерии, на основании которых были сформированы основные группы пациентов, инфицированных вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска и группа сравнения. Диссертантом описаны клинические и лабораторные методы обследования. Также приведены методы статистической обработки полученных в исследовании данных, позволяющие считать полученные диссертантом результаты достоверными.

**Глава 3** отражает результаты проведенного собственного исследования. В данной главе представлена общая характеристика пациентов с папилломавирусной инфекцией, включенных в исследование. Диссертантом описаны и подробно проанализированы возрастные, социальные характеристики и особенности клинического течения папилломавирусной инфекции на основании подробного анализа данных анамнеза и результатов обследования. При этом автором установлено, что достоверно чаще папилломавирусная инфекция выявляется в возрасте до 35 лет, при этом у лиц женского пола до 25 лет преобладали манифестные проявления, в возрасте от 25 до 35 лет – субклинические и латентные формы инфекционного процесса. В общей структуре папилломавирусной инфекции выявлено преобладание манифестных форм над латентными у лиц женского пола и одинаково частое выявление манифестных и латентных форм у лиц мужского пола. Все данные статистически обработаны.

**Глава 4** посвящена результатам лабораторных исследований клинического материала, полученного от пациентов с папилломавирусной инфекцией. Изложены результаты определения генотипов и количественные показатели вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска при различных вариантах клинического течения папилломавирусной инфекции. Автором установлено, что инфицирование двумя и более генотипами вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска ассоциировано с клиническими формами и персистирующим течением папилломавирусной инфекции, а инфицирование одним генотипом вирусов папилломы человека – с субклиническими, латентными формами и транзиторным течением инфекционного процесса. Также проведено сопоставление выявленных генотипов вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в парах половых партнеров, продемонстрировавшее наличие совпадений по одному генотипу в 43,9% случаев, по двум и более генотипам ВПЧ – в 14 % случаев. Отсутствие совпадений генотипов ВПЧ в 43,1 % случаев и дискордантные результаты по выявлению вирусов папилломы человека в парах половых партнеров автор объясняет различным клиническим течением папилломавирусной инфекции: преобладанием у лиц мужского пола латентной формы, а у лиц женского пола – манифестной формы инфекционного процесса.

**В 5 главе** проанализирована взаимосвязь патологических изменений слизистой оболочки шейки матки с количественными показателями вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска. Подробно описана цитологическая и кольпоскопическая характеристика обследованных пациенток. В результате исследований, описанных в данной главе, удалось установить зависимость цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки от количественных показателей вирусов папилломы человека, которые составили  $5,22 \pm 0,93$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 5,46) и были достоверно выше, чем при слабовыраженных интраэпителиальных поражениях (L-SIL) –  $4,56 \pm 1,58$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,77;  $p=0,03$ ) и нормальных результатах цитологического исследования –  $4,35 \pm 1,72$  lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток (медиана 4,40;  $p=0,006$ ).

**В заключении** автор обобщает материалы диссертации, в конце работы сформулированы **выводы**, которые отвечают на поставленные задачи и логически вытекают из полученных в работе результатов.

**Практические рекомендации** обоснованы, логично вытекают из результатов проведенного исследования и содержат показания для обследования

на вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска и описывают тактику ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией с учетом формы, течения инфекционного процесса, генотипа и количественных показателей вирусов папилломы человека. Практические рекомендации имеют доступную форму восприятия и могут быть рекомендованы к внедрению в практическую деятельность специалистов в медицинских организациях дерматовенерологического и гинекологического профиля.

Область диссертационного исследования соответствует паспорту специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Автореферат диссертации Большенко Н.В. адекватно отражает содержание работы, а 14 публикаций – основные положения выполненного исследования.

Автору следует ответить на следующие вопросы:

1. Какая официальная классификация папилломавирусной инфекции была использована в диссертационной работе и почему не применялась классификация заболевания по МКБ 10?

2. Уточните, насколько метод определения титра вирусной нагрузки папилломавирусной инфекции является точным, достоверным и какую погрешность имеет данный метод?

### **Заключение**

Диссертационная работа Большенко Н.В. «Оптимизация тактики ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией с учетом количественных показателей содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента М.Р. Рахматулиной и научным консультированием доктора медицинских наук, профессора В.Я. Кицак, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – изучение зависимости клинического течения папилломавирусной инфекции и цитологических особенностей поражения слизистой оболочки шейки матки от количественных показателей вирусов папилломы человека.

Работа выполнена автором самостоятельно на высоком научном уровне, разработанные в ней теоретические положения и практические рекомендации, имеют существенное значение для дерматовенерологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а её автор, Большенко Наталья Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Кожные и венерические болезни».

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук (14.01.10 – кожные и венерические болезни), профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

630091; г. Новосибирск,

Красный проспект, 52;

Тел. 8 (383) 222-32-04;

e-mail: [rectorngmu@yandex.ru](mailto:rectorngmu@yandex.ru); <http://www.ngmu.ru>

Тел. 8 (913) 920-28-86;

e-mail: [khryanin@mail.ru](mailto:khryanin@mail.ru)



**Хрянин Алексей Алексеевич**

