

Протокол №5
Заседания диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ
«ГНЦДК» Минздрава России
от 29 октября 2014 года

Повестка: прием к защите диссертации Большенко Натальи Викторовны на тему «Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и тактики ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией» по специальности 14. 01.10. кожные и венерические болезни

Слушали: Заключение комиссии Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Большенко Натальи Викторовны «Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и тактики ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14. 01.10. кожные и венерические болезни

Комиссия утверждена на заседании диссертационного совета 22 октября 2014 года, протокол № 4 года в составе: *председателя* доктора медицинских наук Абудуева Н.К., *членов комиссии* доктора медицинских наук Галлямовой Ю.А., доктора медицинских наук Фриго Н.В.

Комиссия рассмотрела диссертацию Большенко Натальи Викторовны «Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и тактики ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией», выполненную под руководством д.м.н., доцента Рахматулиной М.Р. и при научном консультировании д.м.н., профессора Кицака В.Я., представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14. 01.10. кожные и венерические болезни и установила, что она соответствует профилю Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии, микологии и косметологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа посвящена разработке критериев прогнозирования клинического течения папилломавирусной инфекции (ПВИ) и риска развития патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска, с учетом количественных показателей содержания инфекционных агентов.

Диссертантом было проведено обследование 5688 пациентов (3502 женщин и 2186 мужчин), обратившихся с жалобами со стороны мочеполовой системы или для проведения профилактического обследования. У 1104 пациентов по результатам лабораторных исследований были обнаружены вирусы папилломы человека (ВПЧ) и изучена частота выявляемости манифестных и субклинических форм ПВИ и особенности клинического течения инфекционного процесса.

Из группы женщин с папилломавирусной инфекцией диссертантом были дополнительно обследованы 175 пациенток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска. Пациенткам проводилось расширенное кольпоскопическое обследование, цитологическое исследование соскобов слизистой оболочки шейки матки и количественное определение содержания ВПЧ высокого онкогенного риска. Пациентки были разделены на группы: 1 группа - 125 женщин с манифестными формами ПВИ (аногенитальными (венерическими) бородавками); 2 группа - 50 женщин с субклиническими или латентными формами ПВИ. Группу сравнения (3 группу) составили 65 женщин, у которых отсутствовали клинические проявления ПВИ и не были выявлены ВПЧ молекулярно-биологическими методами.

Согласно данным комплексного обследования пациентов, диссертантом было установлено существенное преобладание манифестных форм ПВИ над субклиническими и латентными формами у лиц женского пола и продемонстрирована достоверная зависимость частоты выявления манифестных и субклинических форм папилломавирусной инфекции от возраста женщин. Выявлено, что у женщин инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска достоверно чаще сопровождалось манифестными проявлениями, а у мужчин – протекало в латентной форме.

Диссертантом установлена взаимосвязь моно- и микст-инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска с особенностями клинического течения папилломавирусной инфекции: инфицирование двумя и более генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска ассоциировалось с манифестными формами и персистирующим течением ПВИ, в то время как инфицирование одним генотипом ВПЧ высокого онкогенного риска – с субклиническими / латентными формами инфекции и ее транзитным течением.

Диссертантом выявлены достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска у лиц, инфицированных двумя и более генотипами вируса, чем у лиц, инфицированных одним генотипом ВПЧ ($4,84 \pm 1,54$ и $3,6 \pm 1,90$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток соответственно), а также при персистирующем течении ПВИ, чем при транзитном течении инфекции ($4,61 \pm 1,61$ и $3,68 \pm 2,0$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток соответственно). Также установлено, что наиболее высокие количественные показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска ($5,59 \pm 1,63$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток) регистрировались при инфицировании двумя и более генотипами вируса в сочетании с персистирующим течением и субклинической или латентной формой ПВИ.

Диссертантом установлена зависимость между цитологическими особенностями поражения слизистой оболочки шейки матки и клиническим течением папилломавирусной инфекции: выраженные интраэпителиальные

поражения (H-SIL) достоверно чаще выявлялись при персистирующем течении ПВИ (у 15,6% обследованных), а показатели, соответствующие норме, – при транзиторном течении инфекционного процесса (у 63,6% обследованных). В процессе исследования также выявлена зависимость между цитологическими особенностями поражения слизистой оболочки шейки матки и количественными показателями содержания ВПЧ высокого онкогенного риска: у женщин с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL) регистрировались достоверно более высокие количественные показатели содержания ВПЧ ($5,22 \pm 0,93$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток) по сравнению с женщинами со слабовыраженными интраэпителиальными поражениями (L-SIL) или нормальными результатами цитологического исследования ($4,56 \pm 1,58$ и $4,35 \pm 1,72$ lg копий ДНК ВПЧ на 100 тысяч клеток соответственно).

Диссертантом были разработаны практические рекомендации по ведению пациенток с папилломавирусной инфекцией с учетом клинической формы ПВИ, характера течения инфекционного процесса и количественного содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска, а также определены критерии, позволяющие прогнозировать риск развития патологических процессов шейки матки у лиц, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска.

Разработанная в результате проведенного исследования тактика ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией внедрена в практику работы отделения урогенитальных инфекционных заболеваний Консультативно-диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кожно-венерологического отделения и женской консультации Долгопрудненской центральной городской больницы Московской области.

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс на циклах общего и тематического усовершенствования кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии терапевтического

факультета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» и в учебный процесс подготовки клинических ординаторов ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по специальности «Дерматовенерология».

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, 4 из них – в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, в которых отражено основное содержание диссертации:

1. Куевда Д.А. Опыт применения ВПЧ – тестирования для раннего выявления предрака шейки матки / Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, **Н.В. Большенко** // Сборник трудов «Молекулярная диагностика».- 2007.- т.III.- С.124-126.
2. Трофимова О.Б. Повышенная экспрессия онкогенов ВПЧ как маркер существования или развития тяжелой цервикальной патологии и рака шейки матки / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, **Н.В. Большенко** и др. // Сборник трудов «Молекулярная диагностика». - 2007.- т.III.- С.151-154.
3. Трофимова О.Б. Определение воспроизводимости результатов цитологического исследования цервикальных соскобов / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, **Н.В. Большенко** // Сборник трудов «Молекулярная диагностика».- 2007.- т.III.-С.155-158.
4. Trofimova O. Evaluation of HPV DNA Load and E6– E7 mRNA load Markers for in HPV Testing Specificity/O.Trofimova, D.Kuevda, **N.Bolshenko** et al. //24 IPV Conference. Papers.- 2007.-P.174.
5. Куевда Д.А. Опыт применения ВПЧ – тестирования для раннего выявления предрака шейки матки в дерматовенерологической службе / Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, **Н.В. Большенко** // Тезисы научных работ X Всероссийского съезда дерматовенерологов.- 2008.- С.67-68.
6. Куевда Д.А. Распространенность папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска и ассоциированной с вирусом папилломы человека онкологической патологии среди пациенток дерматовенерологического профиля / Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, **Н.В. Большенко** и др. // Инфекционные болезни. - 2009.- т.7.- №4.- С.28-32.

7. Трофимова О.Б. Сравнение уровня экспрессии транскриптов генов E 6/7 и E4 ВПЧ в клетках цервикального эпителия при отсутствии или наличии дисплазии различной степени тяжести / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, **Н.В. Большенко**, В.И. Киселева // Сборник трудов «Молекулярная диагностика». - 2010. - т.Ш.- С.392-396.
8. Трофимова О.Б. Исследование ВПЧ в парах половых партнеров / О.Б. Трофимова, Д.А. Куевда, **Н.В. Большенко** //Сб.трудов «Молекулярная диагностика». - 2010.- т.Ш.- С.396-400.
9. **Большенко Н.В.** Результаты скрининга на папилломавирусную инфекцию в **Московской** области / Н.В. Большенко, М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак // Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов.- 2013.- С.12.
10. **Большенко Н.В.** Частота выявления генотипов вирусов папилломы человека в парах половых партнеров / Н.В. Большенко, М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак и др. // Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов. - 2013. - С.12-13.
11. Рахматулина М.Р. Результаты генотипирования вируса папилломы человека и цитологического исследования слизистой оболочки шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией / М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак, **Н.В. Большенко** и др.// Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов.-2013.- С.45-46.
12. Рахматулина М.Р. Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией / М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак, **Н.В. Большенко** // Вестник дерматологии и венерологии. - 2013.- №6.- С.40-48.
- 13.Рахматулина М.Р. Половозрастная, социальная характеристики и клинические особенности папилломавирусной инфекции у пациентов медицинских организаций дерматовенерологического профиля Московской области / М.Р. Рахматулина, **Н.В. Большенко** // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2014.- №29.- VIII-IX.- С.28-33.
- 14.Рахматулина М.Р. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от генотипа и количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска / М.Р. Рахматулина, **Н.В. Большенко**, Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - №3. - С.95-105.

В диссертации отсутствует материал без ссылок на публикации процитированных авторов, отсутствуют признаки заимствования; материалы других авторов, использованные диссертантом для сравнения со своими результатами, снабжены соответствующими ссылками.

Таким образом, диссертационная работа Большенко Н.В. «Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и тактики ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией» соответствует профилю Диссертационного совета Д 208.115.01, требованиям пункта 9 «О порядке присуждения ученых степеней (утвержденного постановлением правительства от 24 сентября 2013 года № 842 и может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Заключение комиссии:

1. Диссертацию Большенко Натальи Викторовны «Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и тактики ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией» принять к защите, изменив название на: «Оптимизация тактики ведения пациентов папилломавирусной инфекцией с учетом количественных показателей содержания вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска», которое более соответствует профилю совета и содержанию диссертации.

2. Официальными оппонентами утвердить:

Хлебникову Альбину Николаевну, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Хрянина Алексея Алексеевича, доктора медицинских наук, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России.

Их согласие на участие в защите получено.

3. На отзыв о научно-практической значимости направить диссертацию в «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

