

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН



2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Шушаковой Екатерины Константиновны на тему «Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, у семейных пар с нарушениями репродуктивной функции: обоснование подходов к ведению пациентов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность диссертационной темы

Вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1, ВПГ 2) – одни из самых распространенных вирусов в человеческой популяции. При эпидемиологических исследованиях антитела к ВПГ 1 и ВПГ 2 обнаруживаются у 70 - 90% населения, а в некоторых популяциях эти цифры еще выше. Как показывают исследования, при герпетической инфекции манифестные клинические формы заболевания регистрируются в 10 - 15% случаев, малосимптомные формы - в 10%, бессимптомное выделение вируса - в 5%. Лица, не имеющие в анамнезе клинических эпизодов первичного

инфицирования или активизации ВПГ, составляют 70%. В России число пациентов с хроническими формами герпетической инфекции, включая генитальные формы заболевания, в настоящее время приближается к 20 млн. человек. Генитальный герпес занимает 2-ое место после папилломавирусной инфекции среди всех вирусных инфекций, передающихся половым путем. В России число лиц, имеющих генитальный герпес, составляет около 8 миллионов человек. Самый высокий уровень заболеваемости регистрируется среди женщин раннего репродуктивного возраста, что имеет медицинскую и социальную значимость. Известно, что ВПГ 1,2 оказывает особое влияние на репродуктивную функцию как женщины, так и мужчины. По результатам исследований подтверждено, что герпетическая инфекция вызывает различные воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов у женщин. По данным одного из исследований российских ученых (Медведев Б.И. и соавт.), у женщин с бесплодием комплексная лабораторная диагностика в 74,63% случаев выявила единственный этиологический фактор, среди которых ВПГ 1,2 был выявлен в 46,03%, а цитомегаловирус (ЦМВ) – в 28,60% случаев.

Вследствие особенностей ВПГ при генитальном инфицировании наличие вируса подтверждается во всех органах репродуктивной системы, иннервируемых пудендальным нервом. В научных работах была показана гибель эмбриона при контакте с инфицированными клетками эндометрия. Герпетическая инфекция негативно влияет на репродуктивную функцию от возможности зачатия до рождения ребенка. В отечественной литературе подробно описана корреляция между присутствием ВПГ 1,2 в эякуляте и бесплодием в браке, привычным невынашиванием беременности и нарушением ранних стадий эмбрионального развития. Имеются отдельные сведения о высокой частоте распространения ВПГ 1-го и 2-го типов у мужчин при идиопатическом бесплодии и корреляции вирусной нагрузки со снижением основных показателей сперматогенеза.

Однако, несмотря на большое количество публикаций, посвященных негативному влиянию герпетической инфекции на репродуктивную функцию мужчин и женщин, в настоящее время отсутствуют общепринятые подходы к диагностике инфекции, вызванной ВПГ 1,2, в семейных парах, не систематизированы данные о нетипичных проявлениях с вовлечением внутренних половых органов. В большинстве случаев обследование семейных пар с нарушением репродуктивной функции ограничивается исследованием сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления специфических иммуноглобулинов G и M к ВПГ 1,2 и только при видимых пузырьковых высыпаниях проводится молекулярно-биологическое исследование отделяемого (методом ПЦР), что препятствует своевременному выявлению активной аногенитальной герпетической инфекции и ведет к поискам других причин нарушения фертильности, проведения необоснованных инвазивных процедур, включая ЭКО, при котором ВПГ 1,2 является существенным препятствием для наступления и вынашивания беременности.

Клиническая и лабораторная диагностика герпетической инфекции репродуктивной системы нуждается в пересмотре, требуется разработка новых подходов к обследованию и ведению семейных пар. Нет разработанных алгоритмов, направленных на лечение репродуктивных нарушений, а также профилактику хромосомных болезней у будущего потомства в этих семейных парах. Нет данных о группах риска по невынашиванию беременности при нарушении репродуктивной функции, связанной с генитальным герпесом в анамнезе.

Таким образом, в настоящее время актуально проведение новых исследований, направленных на изучение влияния герпетической инфекции на репродуктивную функцию семейных пар и разработку подходов к ведению этих нарушений. Актуальность представленной диссертационной работы Шушаковой Е.К. не вызывает сомнений, поскольку содержит подробный анализ проявлений активной герпетической инфекции у

инфертильных семейных пар, обосновывающий диагностический и терапевтический алгоритмы ведения пациентов, что позволит снизить долю бесплодных семейных пар.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений и определяется следующими положениями. Автором в ходе изучения и оценки получены ранее неизвестные данные о высокой частоте обнаружения различных маркеров активной инфекции ВПГ-1,2 типов у женщин и мужчин из семейных пар с нарушениями репродуктивной функции.

Показана значимость типичных и атипичных клинических проявлений, лабораторных данных, подтверждающих активность ВПГ-1,2 типов в семейных парах с нарушениями репродуктивной функции.

Впервые выявлено негативное влияние ВПГ-1,2 типов на хромосомный аппарат хориона при неразвивающейся беременности с преимущественным формированием трисомии по 22 хромосоме.

Доказана значимость выявления и контроля активности ВПГ 1,2 типов для назначения этиотропной терапии обоим половым партнерам при планировании и ведении беременности для рождения здорового ребенка.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов

Полученные результаты исследования имеют высокую ценность, как для науки, так и для практической деятельности врачей-инфекционистов, акушеров-гинекологов, урологов, дерматовенерологов, генетиков и врачей других специальностей. Работа направлена на решение важной научной проблемы, вызванной аногенитальной герпетической вирусной инфекцией, у семейных пар с нарушениями репродуктивной функции. Научно обоснован

подход к диагностике и лечению инфертильных семейных пар с инфекцией, вызванной ВПГ 1,2 типов.

Полученные автором новые сведения о частоте, клинических и лабораторных особенностях активной аногенитальной герпетической инфекции у обоих половых партнеров из инфертильных семейных пар, а также влияние на хромосомный аппарат эмбриона, существенно дополняют знания о спектре проявлений, вызванных ВПГ-1,2 типов.

Выявленные особенности клинических симптомов и лабораторных маркеров активной аногенитальной герпетической вирусной инфекции у партнеров в инфертильных семейных парах позволят своевременно проводить дополнительные обследования и контролировать эффективность проводимой терапии в соответствии с предложенной схемой.

Сформулированы показания для дополнительного обследования на присутствие и активность ВПГ-1,2 типов у мужчин и женщин из инфертильных семейных пар, что позволит проводить своевременную противовирусную терапию.

Разработанный алгоритм ведения инфертильных семейных пар с активной аногенитальной герпетической вирусной инфекцией позволяет предотвращать инфицирование хориона, позволяет сохранить беременность и способствует рождению здорового ребенка.

Основные результаты и выводы работы могут быть рекомендованы к внедрению в работу медицинских организаций инфекционного профиля, центры планирования семьи, в образовательный процесс медицинских ВУЗов РФ и систему непрерывного медицинского образования.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций

Диссертация Шушаковой Екатерины Константиновны оформлена в соответствии с рекомендациями ГОСТ 7.0.11-2011. Диссертационное исследование изложено на 141 странице печатного текста и состоит из

следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 160 источников, из них 84 отечественных и 76 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 28 таблицами, 16 рисунками и содержит 2 клинических примера.

В введении обосновывается актуальность темы исследования, раскрыта степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы позволяет получить информацию о состоянии проблемы в области разрабатываемой темы. Достоверность полученных в ходе работы сведений подтверждается достаточны количеством наблюдений (в исследование включено 352 пациента), комплексным подходом к выбору адекватных современных методов исследований, большим числом выполненных исследований (проанализировано 12106 результатов применения лабораторных и инструментальных методов), длительным сроком наблюдений и результатами статистической обработки полученных данных. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Таким образом, достоверность полученных соискателем результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор лично принимала непосредственное участие на всех этапах исследования. Ею был проведен поиск и анализ литературы по теме

диссертационного исследования, разработан дизайн, сформированы сравниваемые группы в соответствии с согласованными критериями включения. Автором лично собраны данные о физикальном состоянии пациентов, осуществлен сбор материала для лабораторных исследований, проведены ультразвуковые исследования органов малого таза и паховых лимфатических узлов, а также кольпоскопия у женщин. Автор лично осуществляла анализ, оценку полученных результатов исследования с их последующей статистической обработкой, обобщением и подготовкой к публикации в открытой печати. Шушакова Е.К. самостоятельно оформила диссертацию, сформулировала научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Шушаковой Е.К. «Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, у семейных пар с нарушениями репродуктивной функции: обоснование подходов к ведению пациентов», соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности герпетической инфекции.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Инфекционные болезни», где представлены основные результаты исследования. Материалы работы представлены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях.

Рекомендации по использованию результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы

Результаты диссертации Шушаковой Е.К. могут быть рекомендованы для использования в работе медицинских организаций инфекционного профиля, центров планирования семьи, осуществляющих амбулаторную помощь мужчинам и женщинам с аногенитальной герпетической вирусной инфекцией.

Полученные результаты, новизна исследования, его практическая значимость свидетельствуют о необходимости дальнейшего продолжения исследований по данному научному направлению в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора». Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Шушаковой Екатерины Константиновны на тему «Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, у семейных пар с нарушениями репродуктивной функции: обоснование подходов к ведению пациентов», выполненная под руководством д.м.н., доцента Руженцовой Татьяны Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – обоснование и разработка диагностических и терапевтических подходов к ведению инфертильных семейных пар с активной аногенитальной герпетической инфекцией, что имеет важное значение для расширения научных знаний и возможностей в практике инфекционных болезней.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N

1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Шушакова Е.К. достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни.

Настоящий отзыв подготовлен доцентом кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кандидатом медицинских наук, доцентом Вознесенским Сергеем Леонидовичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-1404/9 от «25»_мая_2023 года.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Отзыв составили:

Доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» кандидат медицинских наук (3.1.22. – Инфекционные болезни), доцент

С.Л. Вознесенский

Директор медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктор медицинских наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru