

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Лопухова Платона Дмитриевича на диссертационную работу Кулешовой Ольги Борисовны «Совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Среди заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) особое место занимает рак шейки матки (РШМ), являясь одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения, особенно молодого возраста. Успех борьбы с этим заболеванием во многом определяется эффективностью профилактических мероприятий – скрининга, направленного на выявление предрака и рака, и вакцинации против ВПЧ. Основанием для проведения профилактических мероприятий и корректировки стратегии их применения становятся данные, получаемые при осуществлении эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированными заболеваниями и их возбудителем.

Характерной чертой ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований является стадийность развития и наличие предраковых форм заболеваний. Выявление предраковых состояний несёт в себе ряд трудностей. В Российской Федерации существуют рекомендации по скринингу на цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН), но не существует

установленной программы скрининга на ЦИН для всей популяции женщин. Выявление предракового состояния и рака шейки матки проводится во время профилактического медицинского осмотра, который стал обязательным с 2013 года. Охват населения России профилактическими обследованиями в настоящее время довольно низок и многие категории населения не проходят профилактические обследования. Как результат, распространенность и частота встречаемости среди населения России предраковых заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, приводящих к развитию угрожающих жизни, тяжелых форм рака, остаются не до конца изучены.

Молекулярно-биологические методы позволяют проводить современные исследования, направленные на выявление, генотипирование и количественную оценку возбудителей инфекционных заболеваний. Методики на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), разрабатываемые на их основе, должны быть использованы в практическом здравоохранении как диагностические инструменты с обширным спектром получаемых данных. Широта генетического разнообразия ВПЧ и разность онкогенного потенциала среди его типов обуславливает перспективы для применения ПЦР-методик, позволяющих проводить генотипирование и определение концентрации вируса при патологии шейки матки. Кроме того, ввиду высокой распространенности ВПЧ среди условно здоровых женщин необходимы алгоритмы интерпретации данных, полученных с помощью ПЦР-методик для снижения количества ложноположительных диагнозов. Таким образом, разработка и внедрение молекулярно-биологических методов на основе ПЦР и алгоритмов их применения в систему эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки соответствует современным нуждам практического здравоохранения и позволит осуществлять мониторинг ВПЧ, проводить своевременное выявление предрака шейки матки, интенсифицировать профилактику РШМ.

Ввиду вышеизложенного, диссертационная работа Кулешовой Ольги Борисовны, целью которой явилось совершенствование системы

эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки на основе применения молекулярно-биологических методов актуальна для развития науки и практического здравоохранения.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

В диссертационном исследовании логично и обоснованно применены приемы классической эпидемиологии, методы лабораторной диагностики и статистики и адекватны для выполнения сформулированных задач. Объемы материалов и проведенных исследований позволяют сделать вывод о достоверности полученных результатов.

Выносимые на защиту научные положения и выводы логично вытекают из полученных результатов собственных исследований автора и в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам.

Научная новизна исследования

В ходе выполнения диссертационной работы автором выявлено несовершенство существующей системы учета и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в части отсутствия учета облигатного предрака и проведения мониторинга за вирусом папилломы человека, что не позволяет проводить качественную эпидемиологическую диагностику этих заболеваний.

Диссертантом обнаружена волнообразная тенденция динамики заболеваемости раком шейки матки за период наблюдения – возрастание интенсивного показателя с 2011 по 2018 гг. ($p < 0,001$), затем снижение с 2018 по 2021 гг. ($p < 0,001$). Выявлена тенденция к замедлению темпа прироста заболеваемости в 2016–2018 гг. в 2,6 раз ($p < 0,0001$) и последующему снижению заболеваемости в 2019–2021 гг. со средней величиной снижения интенсивного показателя -1,12 на 100 тыс. женщин.

Впервые автором показана разнонаправленность динамики заболеваемости раком шейки матки в зависимости от возраста. В возрастной группе 30–49 лет установлена стабилизация заболеваемости начиная с 2016 г. (34,58–34,83 на 100 тыс. женщин, $p=0.58$) и последующее снижение с 2019 г. по 2021 г. (34,83–29,93 на 100 тыс. женщин), что обусловлено интенсификацией мер вторичной профилактики в части внедрения ВПЧ-теста в диагностику этого заболевания.

Автором работы установлено увеличение эффективности диагностики предрака и рака шейки матки в части ранней и активной диагностики. Установлено увеличение доли случаев РШМ I-II стадий и карциномы *in situ* (на 5%), увеличение доли выявленных карцином *in situ* по отношению к РШМ I-II (на 8,9%), рост доли случаев РШМ, выявленных активно (на 4,9%), снижение количества случаев РШМ, выявленных на поздних стадиях (в 1,86 раз), снижение индекса одногодичной летальности (на 5,5%).

Диссертантом определена современная распространенность ВПЧ онкогенных типов среди женщин, проживающих в Московском регионе, составившая 14,87% (ДИ 95%: 12,86–17,13%). Наиболее часто встречаются 16 (16,98%), 31 (14,47%), 52 (13,21%) типы ВПЧ, наибольший относительный риск персистирования наблюдается для типов 33, 58, 45, 52 ($p<0,05$). Определен базовый уровень распространенности ВПЧ – значимый параметр для оценки эффективности проводимой вакцинации и скрининга – 11,81% (ДИ 95%: 9,98–13,94%); первые три ранговых места занимали ВПЧ 52, 16, 31 (14,05%, 13,22%, 13,22%) типов. Выявлен возраст, при котором частота встречаемости бессимптомной инфекции наибольшая – женщины до 25 лет инфицированы в 20,21% случаев (ДИ 95%: 15,15–26,43%).

Автором установлена современная частота выявления ВПЧ 14-и онкогенных типов и вклад каждого в развитие предрака и РШМ. Случаи предрака и РШМ чаще всего ассоциированы с ВПЧ 16 (63,24%, ДИ 95%: 56,41–69,69%), 33 (15,68%, ДИ 95%: 11,22–21,13%) и 31 (9,73%, ДИ 95%: 6,30–14,30%) типами, при общей тенденции снижения вклада онкогенных типов в

соответствии с их принадлежностью к филогенетическим группам: $\alpha 9 > \alpha 7 > \alpha 5 / \alpha 6$. Показано, что значимость обнаружения типов ВПЧ для выявления предрака и РШМ убывает в следующем порядке: 16 > 33 > 58 > 35 > 45 > 31 > 18 > 52 > 39 > 59 > 56 > 51 > 68 > 66.

Диссертантом установлено, что вирусная нагрузка возрастает при увеличении тяжести интраэпителиального поражения шейки матки. Показана значимая разница суммарной концентрации ДНК ВПЧ 14-и типов, а также индивидуальных концентраций ДНК ВПЧ 16, 33, 58 и 66 типов в зависимости от степени интраэпителиального поражения шейки матки.

Автором впервые предложены и научно обоснованы мероприятия совершенствования информационной, диагностической и управленческой подсистем эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в актуализации данных о распространенности и структуре популяции вируса папилломы человека в Российской Федерации, вкладе отдельных типов ВПЧ в развитие предрака и рака шейки матки, определении диагностической эффективности лабораторных методов диагностики и установлении преимуществ ВПЧ-теста в сравнении с цитологическим исследованием на первой ступени скрининга.

Установлена причина заниженного показателя ранней диагностики, и, как следствие, показателя активной выявляемости – недоучет случаев облигатного предрака: карциномы *in situ* и интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени. Предложены усовершенствованные варианты формул расчета показателя ранней диагностики.

Проведена научная и практическая оценка диагностической эффективности лабораторных методов для выявления ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в части сходимости результатов цитологического и

гистологического исследований (67,12%); диагностической чувствительности цитологического метода при определении интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени (83,78%) и при выявлении любых результатов отличных от нормы (94,34%); диагностической чувствительности ВПЧ-теста при определении не менее 12-и онкогенных типов (99,5%).

Разработана и зарегистрирована ПЦР-методика для выявления, генотипирования и количественного определения 14-и онкогенных типов ВПЧ в различном биологическом материале.

Установлено, что оценка количественных параметров при помощи разработанной методики с введением порога клинической значимости суммарной концентрации ДНК ВПЧ равного 4 lg копий на 10^5 клеток человека позволит избежать избыточного обследования 47,5% женщин с субклинической инфекцией вирусом папилломы человека.

Разработан и внедрен в практическое использование прототип базы данных для сбора результатов обследования, полученных при применении разработанной молекулярно-биологической методики.

Разработана и апробирована прогностическая модель, учитывающая результаты обследования, полученные с применением разработанной ПЦР-методики, позволяющая прогнозировать индивидуальный риск наличия интраэпителиального поражения высокой степени и РШМ. Диагностические характеристики модели составили: чувствительность 97,62%, специфичность 87,59%, предсказательная ценность положительного результата 15,07%, предсказательная ценность отрицательного результата 99,9%, диагностическая эффективность 87,82%. Высокая прогностическая ценность отрицательного результата модели позволяет использовать разработанный алгоритм для определения пациентов, не нуждающихся в расширенном обследовании и снижения показателя гипердиагностики.

Предложены и научно обоснованы мероприятия по совершенствованию эпидемиологического надзора за патологией шейки матки

папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов.

Личное участие автора в получении результатов исследования

Диссертантом проведен полный набор исследований эпидемиологических, включающих поиск, анализ, расчеты и интерпретацию результатов; молекулярно-биологических, включающих анализ олигонуклеотидных последовательностей, участие в разработке и усовершенствовании методики генотипирования ВПЧ, включая разработку количественного способа оценки индивидуальных типов вируса, подбор условий амплификации, оформление документов для передачи методики на производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, проведение апробации и валидации методики с использованием биологического материала, полученного от пациентов; аналитических, включающих формирование алгоритма интерпретации данных, полученных при применении молекулярно-биологической методики, создание программы расчета для ЭВМ; статистических, включающих математический анализ полученных данных и интерпретацию рассчитанных результатов.

Автором сформирован дизайн исследований и проведена оценка результатов лабораторных тестов для определения диагностической эффективности методов при выявлении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в Российской Федерации, изучены особенности распространения вируса папилломы человека среди женщин Московского региона.

Диссертантом разработана концепция, рассчитана и апробирована прогностическая модель для определения вероятности наличия интраэпителиального поражения высокой степени на основании данных, полученных при применении разработанной молекулярно-биологической методики.

Формирование базы данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского

региона», содержащей деперсонифицированные результаты лабораторного обследования пациенток ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора осуществлено диссертантом совместно с подразделением молекулярных методов диагностики ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертационная работа имеет классическую схему построения и состоит из введения, 8 глав: обзор литературы, глава с описанием материалов и методов исследования, 6 глав авторских исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 179 страницах, включает 42 рисунка и 21 таблицу. Список литературы включает 126 источников, из которых 67 – на русском языке, 59 – на английском языке.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, представлено личное участие автора в получении результатов, внедрение результатов, степень достоверности и апробация результатов исследования, соответствие работы паспорту специальности, данные о количестве публикаций, объеме и структуре диссертации.

Первая глава состоит из двух разделов. В первом разделе рассмотрено эпидемиологическое значение ВПЧ, описаны строение и классификация вируса, распространённость вируса папилломы человека, эпидемиология, патогенез и клинические проявления РШМ. Во втором разделе описаны профилактические и противоэпидемические мероприятия, применяемые в борьбе с РШМ.

Во второй главе подробно представлены материалы, их объем и методы исследования по задачам.

В третьей главе проведена оценка существующей системы выявления и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в Российской Федерации, в том числе изучена система учета и регистрации на основании действующей нормативной документации, проведена оценка динамических показателей заболеваемости женщин в Российской Федерации за 2011–2021 гг. в целом и по возрасту, а также анализ параметров, характеризующих организационный аспект борьбы с раком шейки матки. На основании собранной и проанализированной информации проведена оценка достаточности сведений существующей системы эпидемиологического надзора для планирования и мониторинга эффективности мер борьбы и профилактики РШМ.

В четвертой главе диссертантом представлена оценка современных методов, используемых при скрининге РШМ. Проведена оценка сходимости результатов цитологического и гистологического исследований при диагностике интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени, составившая 67,12%. Проведена оценка диагностической чувствительности цитологического исследования при выявлении предрака, составившая 83,78% и при выявлении любых результатов отличных от нормы 94,34%. Проведена оценка диагностических характеристик ВПЧ-теста на основе метода ПЦР-РВ – чувствительность выявления предрака составила 99,5%. Определена частота выявления ВПЧ 14-и типов при патологии эпителия шейки матки различной степени и ее отсутствии. Описано исследование по определению иерархической значимости ВПЧ 14-и типов при выявлении интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени.

В пятой главе диссертантом описана разработка и апробация высокотехнологичной методики методом ПЦР с детекцией флуоресцентного сигнала в режиме реального времени для количественного определения 14-и типов вируса папилломы человека и программы расчета результатов для ЭВМ.

Шестая глава посвящена исследованию по изучению распространенности ВПЧ 14-и типов с применением разработанной диссертантом методики в

Московском регионе. Изучена распространенность вируса папилломы человека, структура его популяции и относительный риск персистенции различных типов при динамическом обследовании женщин в медицинском учреждении. Описаны количественные закономерности определения онкогенных типов ВПЧ в норме и при патологии шейки матки.

В седьмой главе диссертантом описана разработка и апробация прогностической модели определения риска наличия интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени на основании результатов применения авторской ПЦР-методики. В результате апробации прогностической модели на широкой группе обследованных женщин получены высокие диагностические характеристики.

В восьмой главе диссертантом предложены меры по совершенствованию эпидемиологического надзора за патологией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека на основе применения молекулярно-биологических методов. Описаны и обоснованы предложения по внедрению разработанных подходов в информационную, диагностическую и управленческую подсистемы эпидемиологического надзора.

В заключении диссертационной работы проведено подробное обсуждение полученных результатов исследования, их сопоставление с имеющимися в мировой научной литературе сведениями.

На основании полученных результатов автором сформулированы 7 выводов, представлены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Выводы соответствуют цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту. Обозначенные перспективы дальнейшей разработки темы логичны и не вызывают возражений.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат имеет четкую структуру, точно отражает содержание диссертационной работы, раскрывает основные положения исследования,

выносимые на защиту. Оформление автореферата диссертации соответствует требованиям ГОСТ.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению при рассмотрении диссертации не возникло.

В порядке дискуссии возникли вопросы, не влияющие на общую положительную оценку диссертационного исследования:

1. Должна ли, на ваш взгляд, предлагаемая система эпидемиологического надзора за раком шейки матки и ВПЧ-инфекцией включать мониторинг и анализ проведения вакцинации против папилломавирусной инфекции?

2. Учитывая, что ВПЧ-инфекция, главным образом, передаётся половым путём – есть ли необходимость в рамках контроля такого заболевания, как рак шейки матки, рассматривать ещё и обследование на папилломавирусную инфекцию мужчин и, соответственно, в рамках эпидемиологического надзора отслеживать распространение онкогенных типов вируса среди них?

Заключение

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций диссертация Кулешовой Ольги Борисовны на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача совершенствования эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов, что имеет существенное значение для теории и практики эпидемиологии.

Диссертационная работа Кулешовой О.Б. полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

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

«13» февраля 2025 г.

Официальный оппонент:

доцент кафедры эпидемиологии
и доказательной медицины
Института общественного здоровья
им. Ф.Ф. Эрисмана
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
Кандидат медицинских наук, доцент

Лопухов П.Д.

Подпись к.м.н., доцента

Лопухова П.Д. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России

(Сеченовский Университет)

Д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

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

119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Тел.: +7 (916) 103-15-34, e-mail: Lopukhov_p_d@staff.sechenov.ru