

ОТЗЫВ

Официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, доцента, директора института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Припутневич Татьяны Валерьевны 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

Широкая распространенность вируса папилломы человека и ассоциированной с ним патологии шейки матки является проблемой мирового масштаба. Основную угрозу здоровью женщин представляет рак шейки матки (РШМ), занимающий 5 место по заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин в Российской Федерации по данным на 2023 год и 2 место по смертности среди женщин трудоспособного возраста 30-49 лет, что сказывается губительно на бремени РШМ в России. Высокая значимость данного заболевания отмечается и на мировом уровне, в связи с чем Всемирной организацией здравоохранения разработана стратегия по ликвидации проблемы РШМ. Фокус внимания борьбы сосредоточен на профилактике заболевания посредством вакцинации для создания препятствий распространению вируса папилломы человека и скрининга для выявления предрака и его своевременного лечения.

Актуальное состояние эффективности борьбы с РШМ в Российской Федерации требует анализа и динамической оценки посредством системы

эпидемиологического надзора. Однако существующие несовершенства в информационной и диагностической подсистемах не позволяют в полной мере осуществлять всеобъемлющий эпидемиологический надзор за данной патологией.

Исходя из вышеуказанного, диссертационная работа Кулешовой Ольги Борисовны, целью которой явилось совершенствование системы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки на основе применения молекулярно-биологических методов, является актуальным научно-практическим исследованием.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов определяется методологией проведенного исследования, обширным объемом выполненных работ, изученного и проанализированного материала. Использованные методы – эпидемиологический, лабораторные и статистический адекватны для выполнения поставленных задач исследования.

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

При проведении научного исследования диссертантом установлено 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.

Автором выявлена 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.

В работе впервые 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%).

В ходе выполнения работы 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%).

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.

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 состоит 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

Диссертация включает введение, 8 глав: обзор литературы, глава с описанием материалов и методов исследования, 6 глав авторских исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы. Диссертация 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 описаны актуальность избранной 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 отражает глубокую проработку автором современного состояния научного и практического аспекта изучаемой в диссертационной работе темы, демонстрирует осведомленность диссертанта о достижениях отечественных и зарубежных исследователей в области изучения, борьбы и профилактики ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, использованные автором в ходе работы над диссертацией, дано исчерпывающее представление о дизайне исследования. Объем материалов

исследования, а также методы исследования, выбранные диссертантом для достижения цели, позволяют оценить обоснованность и достоверность полученных результатов.

В третьей главе автором описано проведенное исследование динамики заболеваемости раком шейки матки в Российской Федерации за 2011 – 2018 гг. Выявлено волнообразное течение динамики заболеваемости с ростом показателей и последующим их снижением. Установлена разнонаправленность динамики заболеваемости среди возрастных групп. Выявлена тенденция к снижению заболеваемости среди женщин 30-49 лет, связанная с повышением интенсивности профилактических мероприятий, в том числе – повышением эффективности ранней диагностики и скрининга. На основании анализа полученных данных автором проведена оценка системы учета и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и убедительно представлены ее недостатки в части учета случаев предрака шейки матки и мониторинга возбудителя заболевания.

В четвертой главе диссертантом представлена оценка современных методов, используемых при скрининге РШМ. Описанные результаты демонстрируют повышенную чувствительность молекулярно-биологических методов, а именно ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), в сравнении с цитологическим методом при выявлении предрака и РШМ. Описано изучение вклада 14-и типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) с использованием методики ПЦР-РВ и установлена роль каждого в развитии патологии шейки матки.

В пятой главе диссертантом описана разработка и валидация ПЦР-методики для качественного и количественного определения 14-и типов ВПЧ индивидуально и комплексно (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Высокие аналитические и диагностические характеристики, полученные в результате проведенной работы, дают основания для применения разработанной методики при проведении диагностических мероприятий в скрининге РШМ.

В шестой главе описано исследование по изучению распространенности ВПЧ 14-и типов с применением разработанной диссертантом методики в Московском регионе. Установлены наиболее часто встречающиеся типы ВПЧ – 16, 31 и 52; показана преимущественная частота встречаемости инфекции среди женщин моложе 25 лет. Продемонстрированные диссертантом данные о высокой инфицированности вирусом папилломы человека женщин молодого возраста с субклинической инфекцией наглядно отражают необходимость использования дополнительных критериев для повышения специфичности выявления предрака шейки матки.

В седьмой главе 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, что позволило диссертанту обоснованно предложить алгоритм скрининга с применением комплекса авторских разработок – ПЦР-методики и прогностической модели оценки риска наличия предрака.

В восьмой главе диссертантом предложены направления совершенствования информационной, диагностической и управленческой подсистем эпидемиологического надзора за патологией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, с применением разработанных автором методик и диагностических решений. Предложенные подходы позволят получать полный спектр данных и осуществлять анализ текущего состояния проблемы, планирование и своевременную корректировку профилактических мероприятий.

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 прошу ответить на следующий вопрос:

Учитывая полученные вами данные по встречаемости различных типов ВПЧ, как вы считаете, на какие основные типы ВПЧ должна быть направлена вакцина для предотвращения рака шейки матки?

Заключение

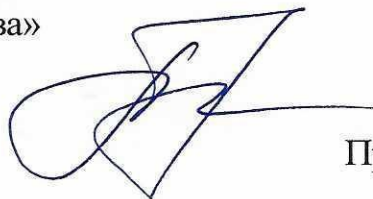
По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций диссертация Кулешовой Ольги Борисовны на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной 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 Ольги Борисовны 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.

Согласна 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.

Официальный оппонент:

директор института микробиологии,
антимикробной терапии и эпидемиологии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, доцент



Припутневич Т.В.

«21» января 2025 г.

Подпись члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук,
доцента Припутневич Т.В. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России

К.м.н., доцент



Павлович Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Тел.: +7 (910) 414-56-16, e-mail: t_priputnevich@oparina4.ru