

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, руководителя лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Институт вакцин и сывороток им. И.М.

Мечникова» Михайлова Михаила Ивановича на диссертационную работу Кашниковой Анны Дмитриевны на тему «Комплексная характеристика эпидемического процесса гепатита С и подходы к совершенствованию эпидемиологического надзора», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. – Эпидемиология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Серьезной проблемой современного здравоохранения остается высокая распространенность гепатита С. По данным ВОЗ, около 58 миллионов человек в мире инфицированы вирусом, при этом ежегодно регистрируется до 1,5 миллиона новых случаев. Особую эпидемиологическую значимость этой инфекции определяет комплекс факторов: преимущественно бессимптомное течение на ранних стадиях заболевания, высокая частота хронизации процесса, риск развития жизнеугрожающих осложнений (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) и отсутствие вакцинопрофилактики.

Борьба с гепатитом С требует особого подхода, сочетающего современные методы диагностики, высокоэффективную противовирусную терапию и комплекс профилактических мероприятий. Ключевое значение приобретает совершенствование системы эпидемиологического надзора, включающее оптимизацию скрининговых программ среди населения, мониторинг генотипического разнообразия вируса, оценку эффективности проводимой терапии, активное выявление скрытых очагов инфекции. Особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение региональных особенностей эпидемического процесса, что позволяет разрабатывать адресные профилактические программы с учетом имеющейся эпидемиологической ситуации.

Вышеперечисленные особенности эпидемиологии и профилактики гепатита С, в сочетании с текущим уровнем изученности проблемы в стране, подчеркивают актуальность диссертационной работы Кашниковой А.Д., в котором на основании многолетней комплексной оценки эпидемического процесса инфекции на региональном уровне соискателем предлагаются перспективные подходы к совершенствованию эпидемиологического надзора за гепатитом С.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как хорошо известно эпидемический процесс является динамически изменяющимся и его интенсивность зависит от многих факторов. В связи с этим, длительное наблюдение за ним, с использованием одинаковых методов и критерием определяет научную новизну, а сделанные выводы определяют теоретическую значимость полученных результатов. В этой связи, научная новизна данного исследования не вызывает сомнений. В ходе исследования автором был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости регистрируемыми формами гепатита С на территории Нижнего Новгорода, позволяющий получить новые данные о количественных и качественных характеристиках, углубить понимание закономерностей эпидемического процесса инфекции. Научную ценность представляет анализ многолетней (1994–2023 гг.) динамики заболеваемости острым и хроническим гепатитом С, включая характеристику возрастной структуры заболевших, эволюцию путей передачи вируса, а также оценку как манифестного, так и скрытого компонентов эпидемического процесса. Проведённое исследование предоставило уникальные данные о распространенности маркеров инфицирования вирусом гепатита С (анти-ВГС, РНК ВГС) в 2010–2023 гг. среди различных половозрастных групп населения, включая беременных. Молекулярно-генетический анализ выявил особенности циркуляции вируса в регионе: установлено доминирование специфических субтипов ВГС в 2015–2023 гг. с вариабельностью их распределения в разных возрастных группах, прослежена динамика генотипового разнообразия за 22-летний период (2001–2023 гг.).

Диссертационное исследование позволяет предложить совершенствование системы эпидемиологического надзора за инфекцией.

ЗНАЧИМОСТЬ, ПОЛУЧЕННЫХ СОИСКАТЕЛЕМ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ

В своей диссертационной работе Кашникова А.Д. расширила представление о региональных особенностях эпидемического процесса гепатита С, что служит научной основой для совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий, методов диагностики и лечения инфекции в рамках региональной системы здравоохранения. Результаты исследования определяют ключевые направления модернизации эпидемиологического надзора за инфекцией: внедрение рефлексного тестирования серопозитивных проб, прегравидарного скрининга, регулярного мониторинга серопревалентности, а также реализацию образовательных программ для повышения осведомленности населения и медицинских работников о путях передачи и профилактике гепатита С.

Практическая значимость работы подтверждается её внедрением в различные сферы. По результатам исследования опубликовано учебное пособие «Гепатит С: эпидемиология, диагностика, профилактика», которое используется в учебном процессе Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского. Научные результаты послужили основой для аналитического обзора «Эпидемиологические особенности гепатит С-инфекции в медицинских организациях». Разработанная и зарегистрированная база данных обеспечивает систематизацию полученной эпидемиологической информации.

Особого внимания заслуживает внедрение алгоритма диагностики, предусматривающего тестирование серопозитивных проб на генетические маркеры вируса, в практику медицинских организаций. Это свидетельствует о высокой прикладной ценности исследования и его ориентированности на решение актуальных задач здравоохранения.

Таким образом, диссертационная работа сочетает научную новизну, методологическую последовательность и практическую значимость, внося существенный вклад в развитие эпидемиологического надзора за гепатитом С как на региональном, так и на федеральном уровне.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ, ПРИВЕДЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Результаты исследования имеют практический потенциал для системы здравоохранения и науки и позволяют региональным органам управления здравоохранения оптимизировать эпидемиологический надзор за гепатитом С, планировать ресурсы для диагностики и лечения, а также корректировать программу по борьбе инфекцией. Материалы работы могут быть включены в образовательные программы для эпидемиологов, инфекционистов и врачей первичного звена, в том числе в рамках непрерывного медицинского образования.

Несмотря на региональный фокус исследования, его выводы применимы для других территорий со схожими эпидемиологическими условиями, что расширяет масштаб их внедрения.

ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Работа одобрена локальным этическим комитетом и выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы обеспечена репрезентативной и достаточной по объёму выборкой, применением современных

лабораторных методов с высокой чувствительностью и специфичностью, а также использованием адекватных статистических подходов. Положения, выносимые на защиту, основаны на анализе полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Выводы работы логически вытекают из поставленных задач и соответствуют заявленной цели, что подтверждает ее методологическую строгость и практическую ценность. Практические рекомендации закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

Широкое обсуждение результатов исследования на ведущих научно-практических конференциях всероссийского и международного уровней подчеркивает значимость исследования и интерес профессионального сообщества к рассматриваемой проблеме.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Кашниковой А.Д. оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011, предъявляемыми к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По своему содержанию работа выполнена в классическом стиле и включает введение, обзор литературы, материал и методы, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и иллюстративного материала. Кроме того, диссертация дополнена описанием перспектив дальнейшей разработки темы и списком сокращений. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 34 рисунка и 5 таблиц. Список цитируемой литературы состоит из 210 литературных источника, в их числе 93 отечественных и 117 зарубежных.

Во введении диссертационного исследования отражена актуальность выбранной для диссертационного исследования темы, отражена степень разработанности темы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, материалы и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, отражены степень достоверности и апробации работы, личный вклад автора, внедрение результатов исследования.

Первая глава содержит обзор современных исследований по эпидемиологии гепатита С, выделяя ключевые моменты в изученности проблемы и формируя теоретическую базу для работы.

Во второй главе диссертации представлены материал, методы и дизайн исследования, изложены современные подходы к статистической обработке данных, что подтверждает их актуальность и обоснованность применения.

Результаты ретроспективного эпидемиологического анализа излагаются *в третьей главе*. В ней Кашниковой А.Д. изучены современные проявления эпидемического процесса гепатита С в Н. Новгороде с начала регистрации инфекции. Отмечена высокая поражённость инфекцией населения в возрастных группах от 30 до 49 лет, изменение

структуры путей передачи инфекции, территориальная неравномерность распределения случаев заболевания.

В *четвёртой главе* представлены результаты лабораторных исследований; изучена распространенность маркеров инфицирования вируса гепатита С среди половозрастных групп населения за период 2010-2023 гг., беременных в 2018-2022 гг. и определена группа риска – молодое трудоспособное население в возрасте от 30 до 49 лет преимущественно мужского пола; продемонстрирована динамика изменений генотипового разнообразия вируса, а также выявили изменения в их соотношении за 22-летний период наблюдения.

Пятая глава содержит научно обоснованные предложения по совершенствованию системы эпидемиологического надзора. В рамках проведенного исследования особое внимание уделено применению современных молекулярно-генетических методов, что позволяет выйти за рамки традиционной серологической диагностики, основанной на выявлении антител к вирусу гепатита С. Серологические тесты остаются важным инструментом первичного скрининга, но они не способны дифференцировать текущую инфекцию от перенесённой, а также оценить активность вирусной репликации. Интеграция молекулярно-генетических методов в алгоритм диагностики гепатита С не только повышает точность выявления активной инфекции, но и способствует оптимизации лечебно-профилактических мероприятий. Таким образом, основные практические рекомендации включают расширение скрининга населения 30–59 лет с внедрением рефлекс-тестирования на РНК ВГС, интеграцию обследования на маркеры вируса гепатита С в алгоритм диспансеризации (1 раз в 3 года) и обязательное прегравидарное тестирование. Особое внимание уделено разработке образовательных программ для медицинских работников и населения, а также проведению периодических сероэпидемиологических исследований для прогнозирования ситуации.

В заключении обсуждены полученные результаты, проведены краткие итоги проведенного исследования. Выводы, сформулированные в диссертации, логично вытекают из ее содержания, полностью соответствуют поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования полно отражены в 17 научных работах, в том числе 4 из них в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Автором получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы. Принципиальных возражений по содержанию и методологии работы нет.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. В разделе «Теоретическая и практическая значимость работы» указано, что: «...Проведенный молекулярно-генетический мониторинг генотиповой структуры ВГС является теоретической основой для разработки кандидатной вакцины, расчёта экономического эффекта противовирусной терапии.» Как региональные данные по генотипированию способны оказать влияние на разработку кандидатной вакцины?

2. Стр. 42 рисунок 10 «Многолетняя динамика заболеваемости ХГС в ФО РФ», в 2020 году данный показатель не может находиться на отметке 0.
3. В обзоре литературы, стр. 43 указано, что в литературе имеются достаточно ограниченные данные о возрастной структуре заболеваемости населения. Однако, как минимум, в периодическом сборнике «Вирусные гепатиты в Российской Федерации», выходящем раз в несколько лет, представляются исчерпывающие данные по заболеваемости ХГС среди различных возрастных групп.
4. В главе результаты и далее в заключении утверждается, что в 2017–2023 гг. в Н. Новгороде случаев ОГС, реализованных посредством искусственных путей, не зарегистрировано, однако там же говорится, что в 2010-2023 годах среди случаев с установленным путем передачи 22,9% приходилось на употребление психоактивных веществ, 14,5% на инвазивные медицинские процедуры и 3,8% на инвазивные манипуляции вне медицинских организаций. Что тогда подразумевает автор под искусственным путем передачи? Учитывая, что искусственный путь передачи — это искусственный механизм передачи вируса через медицинские и немедицинские манипуляции.
5. В практических рекомендациях указана необходимость рефлексного тестирования при диспансеризации лиц 30–59 лет 1 раз в 3 года. Чем обусловлена выбранная периодичность?
6. В перспективах дальнейшей разработки темы, автором приводится необходимость внедрения технологии полногеномного секвенирования для расширенного геномного ЭН, что экономически нецелесообразно и трудозатратно, т. к. для эпидемиологических исследований и мониторинга геноизолятов достаточно секвенирования фрагмента белка core и в случаях выявления генотипа 2k, фрагмента наиболее отдаленного белка NS5b для исключения/подтверждения рекомбинантного штамма ВГС. Полногеномное секвенирование актуально только в научных целях.

В большинстве случаев вопросы носят уточняющий характер и заданы в качестве дискуссии и не снижают положительной оценки работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кашниковой Анны Дмитриевны на тему «Комплексная характеристика эпидемического процесса гепатита С и подходы к совершенствованию эпидемиологического надзора», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Зайцевой Натальи Николаевны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей

важное значение для развития эпидемиологии – научное обоснование подходов к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за гепатит С-инфекцией на основе многолетней комплексной оценки эпидемического процесса инфекции на региональном уровне.

По актуальности, степени обоснованности, научно-практической значимости научных положений, выводов и рекомендаций, научной новизне и достоверности полученных результатов диссертация соответствует критериям, которые устанавливает п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1382 от 16.10.2024 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. – Эпидемиология.

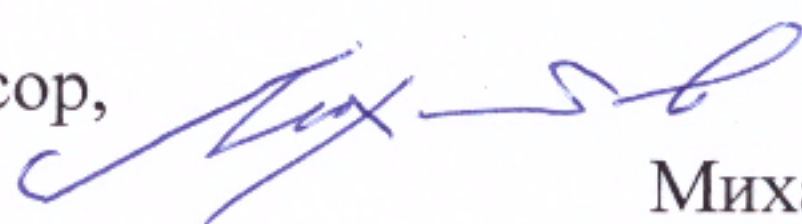
Руководитель лаборатории вирусных гепатитов

ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова

д.м.н. (3.2.2. Эпидемиология), профессор,

член-корр. РАН

«6» мая 2025 г.



Михаил Иванович Михайлов

Подпись д.м.н., профессора, член-корр. РАН Михайлова М.И. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова

«6» мая 2025 г.




Анна Викторовна Васильева

Лаборатория вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Адрес организации: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

Тел.: +7 (499) 917-49-00

E-mail: michmich2@yandex.ru