



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,
КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: rectorat@szgmu.ru

www.szgmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновационной
деятельности федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

___ Н.В. Бакулина

_____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ СПЕЦИАЛИСТАМИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной
работы Королёвой Марии Александровны на тему «Эпидемиологический
надзор за гнойными бактериальными менингитами и меры профилактики»,
представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Гнойный бактериальный менингит (ГБМ) является одним из наиболее
инвалидизирующих инфекционных заболеваний с высоким уровнем
летальности. Многие случаи бактериального менингита в настоящее время
можно предотвратить с помощью вакцинации, но прогресс в борьбе с этой

инфекцией отстает от других вакциноуправляемых болезней. Главными этиологическими агентами ГБМ у детей и взрослых являются пневмококк, менингококк, и гемофильная палочка. В России с 2010 г. налажен эпидемиологический мониторинг за ГБМ на базе Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами. Создание мониторинга за ГБМ в нашей стране позволило комплексно исследовать эпидемиологические особенности ГБМ за длительный период наблюдения. До проведения настоящего исследования отсутствовали полноценные данные, необходимые для всестороннего эпидемиологического надзора за ГБМ. Так, отсутствовали данные о динамических изменениях основных эпидемиологических параметров ГБМ; были ограничены и разрознены данные по динамическому наблюдению за фенотипическими свойствами циркулирующих в РФ штаммов менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, необходимые для оценки актуальности антигенного состава зарегистрированных в РФ вакцин; отсутствовали данные о чувствительности основных возбудителей ГБМ к антибактериальным препаратам (АБП), используемым с целью лечения и профилактики; не оценена необходимость расширения тактики вакцинопрофилактики против менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции.

Диссертационная работа Королёвой М.А., целью которой явилась разработка научно-практических подходов по совершенствованию эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ГБМ и оптимизация системы мер профилактики, является актуальной и представляет значимый теоретический и практический интерес.

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

Диссертантом выявлены неизвестные ранее эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции (МИ),

пневмококкового менингита и менингита, вызванного гемофильной палочкой, в России за 10-летний период наблюдения. Показана необходимость оптимизации системы мер вакцинопрофилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций. Представлена оценка соответствия антигенного состава современных вакцин циркулирующим в стране инвазивным штаммам менингококка, пневмококка и гемофильной палочки. Сделан вывод о целесообразности их использования с целью вакцинопрофилактики ГБМ в России. Диссертантом показана принципиальность применения метода полногеномного секвенирования в целях расследования вспышек, установления взаимосвязей выявленных возбудителей с циркулирующими в мире штаммами, поиска новых клонов при исследовании менингококкового носительства, а также оценки степени покрытия штаммов менингококка серогруппы В белковыми вакцинами. Научно обоснованы подходы по совершенствованию эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ГБМ, что способствует оптимизации системы мер профилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций в России.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов, практических рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации Королёвой М.А. научных положений, выводов и рекомендаций обеспечены системным подходом, обширностью и разнообразием материала и базируются на логически выстроенном представлении результатов, полученных в ходе многолетнего исследования. О достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов свидетельствует репрезентативный объем проанализированных данных, адекватный методологический подход и статистический анализ.

Исследование основано на персонифицированной информации о 26 372 случаях заболеваний ГБМ. Информация получена со всех территориальных образований страны за 10-летний период (2010-2019 гг.) наблюдения.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Научные положения, выводы и рекомендации теоретически обоснованы и базируются на анализе результатов исследования.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Полученные автором результаты исследования имеют высокую ценность как для науки, так и для практической деятельности эпидемиологов и врачей. Работа носит комплексный характер и направлена на решение важной научной проблемы в областях, затрагивающих современные аспекты эпидемиологии и профилактики МИ и ГБМ. Проведенная оценка современной ситуации по ГБМ позволила автору выявить признаки эпидемического неблагополучия по МИ в РФ и указала на необходимость совершенствования системы мер профилактики ГБМ. Установлена целесообразность использования зарегистрированных в России вакцин против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций путем оценки соответствия антигенного состава вакцин фенотипическим характеристикам циркулирующих в России инвазивных штаммов. В работе представлены базовые данные о чувствительности к АБП российских штаммов менингококка, пневмококка и гемофильной палочки, позволяющие сделать заключение об актуальности антимикробных препаратов, используемых с целью химиопрофилактики и лечения, а также необходимости проведения дальнейшего эпидемиологического мониторинга. Автором продемонстрирована важность использования полногеномного секвенирования для расследования вспышек, установления взаимосвязей с мировыми штаммами, поиска новых клонов при исследовании

менингококкового носительства, а также оценки степени покрытия белковыми вакцинами штаммов менингококка серогруппы В. Подготовлены и изданы нормативно-методические и информационно-рекомендательные документы, способствующие расширению тактики вакцинопрофилактики МИ на территории России. Предложены рекомендации для внесения изменений в тактику вакцинопрофилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции в Национальный календарь профилактических прививок и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Оценивая значение результатов работы для науки и практики, можно сделать заключение о безусловной важности исследования.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертационная работа изложена на 342 страницах машинописного текста, и состоит из введения, 9 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 104 рисунками. Список литературы содержит 288 источников, из них отечественных – 15, иностранных – 273.

Обзор литературы включает в себя три раздела и демонстрирует знание автором отечественной и зарубежной литературы по проблематике диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы» отражен комплексный характер исследования с использованием эпидемиологического, молекулярно-биологического, бактериологического методов исследования. В работе использованы утвержденные и общепринятые методики, а объем исследования и статистический анализ достаточны для обеспечения достоверности результатов и выводов.

Главы собственных исследований коррелируют с задачами и выводами диссертационной работы.

В главе 3 «Динамика уровня и структуры заболеваемости гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации» диссертант проводит анализ заболеваемости ГБМ по федеральным округам России, возрастным группам больных, по социальным группам, гендерному признаку, оценивает внутригодовую динамику, а также летальность и смертность при ГБМ.

В главе 4 «Эпидемиологическая характеристика вспышки менингококковой инфекции в г. Новосибирске» автор описывает первую в XXI веке вспышку МИ в России, которая произошла в 2019 г. среди трудовых мигрантов г. Новосибирска. Выявлены особенности и причины ее возникновения.

В главе 5 «Эпидемиологические особенности носительства менингококковой инфекции» автор анализирует эпидемиологические особенности носительства менингококка в коллективах школьников, студентов и трудовых мигрантов г. Москвы. В главе демонстрируется, что уровень носительства выше в группе трудовых мигрантов. Кроме того, именно в группе трудовых мигрантов обнаружены штаммы менингококка, входящие в клональный комплекс ST-175, который ранее не был описан на территории России. Штаммы клонального комплекса ST-175 описаны зарубежными авторами, и вызывают обеспокоенность вследствие их особенностей и возможности вызвать генерализованную форму МИ.

В главе 6 «Фенотипические свойства основных возбудителей гнойного бактериального менингита и их чувствительность к антибактериальным препаратам» установлены особенности МИ, вызванной разными серогруппами менингококка, определена динамика серотиповой характеристики циркулирующих в России штаммов пневмококка, вызвавших менингит, выявлены доминирующие серотипы и биотипы гемофильной палочки. Автором представлена в динамике чувствительность основных возбудителей ГБМ.

В главе 7 «Генетическая характеристика штаммов менингококка, циркулирующих на территории Российской Федерации» диссертант, используя полногеномные данные, устанавливает пространственно-временные взаимоотношения российских и зарубежных штаммов менингококка. Также автором проведена оценка активности вакцин против МИ, вызванной серогруппой В.

В главе 8 и 9 изложены научно-обоснованные подходы по совершенствованию микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ГБМ и оптимизация системы мероприятий по вакцинопрофилактике ГБМ в Российской Федерации.

Заключение содержит логичное и взаимосвязанное обсуждение полученных результатов, дает представление о масштабах проведенной работы и значимости полученных результатов.

Выводы имеют логичное построение, полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации детально структурированы, имеют выраженную направленность на совершенствование эпидемиологического надзора за ГБМ и оптимизацию системы профилактических мероприятий.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования содержат указания на необходимость выявления дополнительных динамических особенностей эпидемического процесса МИ и поиск новых рисков и угроз ГБМ для принятия мер экстренного реагирования, необходимость дальнейшего исследования генетических характеристик российских штаммов менингококка, депонирования и патентования штаммов основных возбудителей ГБМ, которые могут быть использованы для конструирования отечественных вакцин и современных диагностических экспресс-тестов.

Список сокращений содержит общепринятые аббревиатуры, которые наиболее часто употребляются в тексте диссертации.

Диссертация Королёвой М.А. полностью отвечает критерию внутреннего единства, написана в хорошем научном стиле, отличается логичным изложением материала.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертации и научных публикаций, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

**Внедрение основных результатов исследования и конкретные
рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы**

По материалам диссертации оформлены нормативно-методические документы, информационно-аналитические обзоры и научные исследования, посвященные эпидемиологическому надзору и вакцинопрофилактике в отношении ГБМ. Результаты исследований использованы при составлении: Санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции»; Санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»; Методических рекомендаций «Иммунизация взрослых» ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020 г.; Методические рекомендации МР 4.2. 0160-19 «Определение чувствительности основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) к антибактериальным препаратам диффузным методом Е-тестов»; одиннадцати выпусков информационно-аналитического обзора Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации».

Полученные результаты представляют существенный интерес для специалистов учреждений Роспотребнадзора, здравоохранения, академии наук, высших учебных заведений медицинского и биологического профиля

всех субъектов страны для проведения эпидемиологического надзора и организации профилактических мероприятий в отношении МИ и ГБМ, а также использования в учебном процессе.

Результаты и выводы, приведенные в диссертационной работе, необходимо использовать в целях оптимизации мер профилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции. Рекомендуется проводить оценку соответствия антигенного состава вакцин против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций фенотипическим характеристикам циркулирующих штаммов. Следует учитывать данные о резистентности циркулирующих в России штаммов к антимикробным средствам для оценки актуальности используемых препаратов для профилактики МИ и лечения ГБМ. Рекомендуется внедрение метода полногеномного секвенирования для обеспечения микробиологической поддержки эпидемиологического надзора за МИ. Рекомендовано внесение изменений в тактику вакцинопрофилактики детей против менингококковой и гемофильной инфекции в рамках национального календаря профилактических прививок и вакцинации взрослых из групп риска против менингококковой и пневмококковой инфекции в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Королёвой М.А. нет. Положительно оценивая диссертационное исследование, в рамках дискуссии хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. По Вашим данным 83% от числа всех лабораторно подтвержденных случаев ГБМ вызваны менингококком, пневмококком и гемофильной палочкой. Какие микроорганизмы вошли в оставшуюся долю? Какие профилактические мероприятия необходимо проводить в отношении таких менингитов?

2. Является ли перспективным мероприятием вакцинопрофилактика среди трудовых мигрантов, учитывая высокий уровень носительства менингококка среди этой категории граждан, а также возникновение первой за почти 25-летний период наблюдения вспышки менингококковой инфекции среди мигрантов в крупном городе?

Заключение

Диссертация Королёвой Марии Александровны «Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами и меры профилактики», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема совершенствования эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами и оптимизации системы мер профилактики, что имеет важное социально-экономическое и хозяйственное значение и вносит значительный вклад в улучшение санитарно-эпидемиологического благополучия населения страны.

По своей актуальности, новизне, объёму выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация Королёвой М.А. полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России, протокол № 4 от 24 марта 2022 г.

Заведующий кафедрой эпидемиологии,
паразитологии и дезинфектологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

Б.И. Асланов



note
Б.И. Асланов
20.03.22