

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, руководителя отдела эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Цвиркун Ольги Валентиновны на диссертационную работу Соломай Татьяны Валерьевны «Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: эпидемиология, диагностика, профилактика», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ-инфекция), обусловлена ее повсеместным распространением, хроническим течением, высоким уровнем социально-экономического ущерба, отсутствием сведений о проявлениях эпидемического процесса, средств эффективного лечения и профилактики, алгоритма для лабораторной диагностики.

Все это делает диссертационную работу Соломай Т.В. актуальной и своевременной.

Целью диссертационного исследования является установление основных закономерностей развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в Российской Федерации и Москве, и обоснование научно-методических подходов к разработке системы эпидемиологического надзора, диагностики и комплекса профилактических мероприятий.

В процессе работы автором поставлены и решены семь задач:

1. Проанализировать средние многолетние уровни и динамику заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации и Москве, изучить территориальные и возрастные особенности ее показателей в 2010-2022 гг.

2. Изучить частоту выявления специфических иммунологических и молекулярно-биологических маркеров инфицирования ВЭБ среди условно здорового населения, персонала и пациентов медицинских организаций г. Москвы.

3. Оценить потери государства в результате лечения и выбытия из экономических отношений больных инфекционным мононуклеозом, инфекциями верхних дыхательных путей и острым тонзиллофарингитом, сопряженными с ВЭБ - инфекцией.

4. Разработать алгоритм диагностики ВЭБ-инфекции с использованием комплекса методов иммунологического и молекулярно-биологического тестирования и сформулировать стандартное эпидемиологическое определение случая для разных стадий и форм болезни.

5. Разработать концепцию неспецифической профилактики, основанную на приоритетном использовании молекулярно-биологических методов исследования для выявления источников инфекции, а также на обеспечении безопасности донорской крови, применении химических дезинфектантов с установленной эффективностью в отношении ВЭБ.

6. Изучить вариабельность гена, кодирующего поверхностный гликопротеид gp350, и разработать прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в Российской Федерации в условиях потенциальной вакцинации.

7. Обосновать научно-методические и организационные подходы к разработке системы эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией в Российской Федерации.

Научная новизна исследования состоит в том, что автором в результате проведенных исследований впервые дана характеристика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2010-2022 гг. на территории Российской Федерации, выявлены особенности многолетней и внутригодовой динамики, территории и группы риска.

Впервые предложен алгоритм диагностики ВЭБ-инфекции с использованием комплекса методов иммунологического и молекулярно-биологического тестирования и сформулировано стандартное эпидемиологическое определение случая для различных форм и стадий ВЭБ-инфекции.

Впервые установлена интенсивность эпидемического процесса в разных группах населения и предложен подход к оценке экономического ущерба от отдельных болезней, сопряженных с ВЭБ - инфекцией. Получены приоритетные данные о высокой частоте выявления маркеров реактивации ВЭБ - инфекции у пациентов с COVID-19.

Впервые разработана концепция неспецифической профилактики ВЭБ – инфекции: определен алгоритм выявления источников инфекции; установлены средства химической дезинфекции эффективные в отношении данного возбудителя; показана необходимость введения обязательных процедур

лейкофильтрации и патогенредукции при заготовке компонентов донорской крови.

Впервые у населения Российской Федерации исследована последовательность гена, кодирующего поверхностный гликопротеид gp350, участвующий в проникновении вируса в клетки хозяина, и выявлены уникальные особенности, которые необходимо учитывать при разработке средств специфической профилактики ВЭБ - инфекции.

Впервые в нашей стране разработана математическая модель эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, позволяющая составлять прогнозные сценарии его развития в исходных условиях и при внедрении дополнительных профилактических мероприятий, в том числе потенциальной вакцинации.

Впервые научно обоснованы подходы к формированию системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией в Российской Федерации: предложено создание мониторинга на основе современных технологий молекулярно-биологической и иммунологической диагностики; определена необходимость введения статистического учета случаев первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции; разработаны перечень предвестников эпидемического неблагополучия, классификация очагов ВЭБ – инфекции, критерии формулировки эпидемиологического диагноза; определен комплекс управленческих решений по реализации концепции профилактических мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Получены убедительные доказательства эпидемического и социально-экономического неблагополучия по ВЭБ-инфекции среди населения Российской Федерации и Москвы в целом и в его отдельных возрастно-половых и социальных группах.

Сформулированы теоретические подходы к изучению эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, основанные на оценке частоты выявления ее серологических и молекулярно-биологических маркеров у лиц с соматической и инфекционной патологией, роли мониторинга изменчивости гена, кодирующего поверхностный гликопротеид gp350, для создания мер специфической профилактики. С помощью разработанной математической модели предложены прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ - инфекции в исходных условиях и при внедрении дополнительных профилактических мероприятий, включая потенциальную вакцинацию.

Научное обоснование подходов к созданию системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией позволяет сформировать теоретическую и практическую базу для дальнейших исследований, включая реализацию молекулярно-биологического мониторинга и депонирование его результатов с использованием Российской платформы агрегации информации о геномах вирусов.

Установленные в ходе исследования контингенты, представляющие наибольшую эпидемиологическую значимость, осуществление отдельной регистрации случаев первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции на основе сформулированного стандартного эпидемиологического определения случая позволят дать объективную оценку частоты выявления источников инфекции и обеспечить их своевременную изоляцию.

Предложенное введение обязательных методов патогенредукции и лейкофилтрации при заготовке донорской крови и ее компонентов, использование средств химической дезинфекции с установленной чувствительностью в отношении ВЭБ позволят предотвратить передачу вируса в медицинских организациях.

Разработанные алгоритмы лабораторной диагностики; комплекс мер по профилактике ВЭБ-инфекции и обеспечению биологической безопасности в лабораториях, осуществляющих ее диагностику, изданы в форме методических и практических рекомендаций, а также учебных пособий, и внедрены в программы дополнительного образования, что позволяет повысить уровень информированности медицинского персонала по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ - инфекции.

Результаты исследования использованы при подготовке следующих нормативно - методических документов

Результаты научной деятельности реализованы в разработке трех методических рекомендаций, одних практических рекомендаций для специалистов лабораторной службы, учебном пособии, сборника учебных ситуационных задач, используемых в рамках программ дополнительного высшего образования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Получены патент на промышленный образец № 134638 «Схема «Технологии профилактики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ)»» и свидетельство о государственной

регистрации базы данных №2024621384 «Экономический ущерб, причиняемый вызываемыми вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) заболеваниями, в Российской Федерации в сфере здравоохранения».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Степень достоверности полученных результатов исследований не вызывает сомнения и определяется достаточным объемом и репрезентативным материалом.

Несомненным достоинством работы является комплексное исследование с применением эпидемиологических, иммунологических и молекулярно-биологических методов мало изученной инфекции, которая не имеет учета и регистрации в официальной статистике.

Основные положения работы, выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследований и подтверждены фактическим материалом.

Результаты исследований подвергались экспертизе при опубликовании статей в рецензируемых научных изданиях и были предметом обсуждения на 19 международных и всероссийских конференциях, конгрессах, съездах с 2020-2024 годы.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертации

На современном этапе для объективной оценки ситуации и эффективного управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции необходимо:

- определить правовой статус эпидемиологического надзора за данной инфекцией в Российской Федерации, закрепив положения о нем в санитарных правилах и нормах;

- внести изменения в форму №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», дополнив ее строками «первичная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр» и «реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр»;

- для обеспечения корректного статистического учета перечисленных состояний внедрить в практику разработанное и сформулированное в ходе настоящего исследования стандартное эпидемиологическое определение случая ВЭБ-инфекции;

- для обеспечения своевременного и полного выявления источников инфекции проводить обследование на серологические и молекулярно-биологические маркеры ВЭБ-инфекции (определение ДНК ВЭБ в слюне и крови; IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA, IgG VCA и показателя авидности IgG VCA в сыворотке крови) лиц из групп особой эпидемиологической значимости;

- внедрить в практику мониторинг, обеспечивающий динамическое слежение за популяциями возбудителя, его хозяина, а также за социальными и природными факторами;

- использовать для оценки циркулирующих вариантов ВЭБ данные о последовательностях гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350;

- депонировать результаты молекулярно-генетических исследований в Российскую платформу агрегации информации о геномах вирусов;

- при осуществлении эпидемиологического анализа использовать критерии «предвестников эпидемиологического неблагополучия» - рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом, острым тонзиллофарингитом, инфекциями верхних дыхательных путей; изменение иммунологической структуры здорового населения в сторону увеличения числа неинфицированных ВЭБ лиц и снижения показателя превалентности по IgG EBNA, появление геновариантов ВЭБ ранее не циркулировавших на данной территории;

- проводить мероприятия, направленные на прерывание механизмов передачи с учетом наличия устойчивости ВЭБ к дезинфицирующим средствам на основе четвертичных аммониевых соединений (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N-бис(3-аминопропил) додециламина в концентрации 0,1% при экспозиции 60 минут;

- внедрить во все программы среднего, высшего и дополнительного профессионального образования медицинских работников вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научных публикациях

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 38 печатных работах, из которых 26 – в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана по классическому типу и состоит из введения, семи глав (обзора литературы, главы посвященной описанию материалов и методов исследований, семь глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Диссертационная работа Соломай Татьяны Валерьевны изложена на 314 страницах машинописного текста, иллюстрирована 54 таблицами и 69 рисунками. Список литературы содержит 293 источника, из них отечественных – 120, иностранных – 173.

Основное содержание диссертационного исследования

Во **введении** диссертантом представлена актуальность темы исследования, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, приведены положения, выносимые на защиту, показано личное участие автора в получении результатов, внедрение результатов исследования и другие разделы согласно требованиям к оформлению диссертаций.

В первой главе («Обзор литературы») отражено состояние научной проработки выбранной темы исследования как в Российской Федерации, так и за рубежом, что демонстрируют знание автором отечественной и зарубежной литературы по проблематике диссертационного исследования.

Во второй главе («Материалы и методы») подробно изложены использованные в ходе исследования материалы (статистические данные и результаты лабораторных исследований) и методы (эпидемиологический, иммунологический, молекулярно-биологический, статистический, математического моделирования), продемонстрирован комплексный характер исследования. Объем использованных материалов и методов исследования убедителен и достаточен для получения достоверных результатов.

Главы собственных исследований (Главы 3 - 7) соответствуют цели диссертационной работы и соотносятся с количеством поставленных задач.

В третьей главе описаны результаты ретроспективного анализа заболеваемости инфекционным мононуклеозом, основным возбудителем которого является ВЭБ. Автором установлено, что на фоне общей тенденции к

росту заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации в 1990-2022 гг., ее значимого преобладания среди детей 1-2 и 3 - 6 лет над остальными возрастными группами, достоверного превалирования показателя городского населения над сельским, выявлена выраженная неоднородность средних многолетних уровней заболеваемости между отдельными субъектами страны, обусловленная, в первую очередь, отсутствием единых подходов к постановке диагноза. Средний многолетний уровень заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве был сопоставим с таковым в Российской Федерации. При этом, на фоне продолжительного роста заболеваемости инфекционным мононуклеозом в стране, в Москве выявлено снижение показателей (2010-2015 гг.), их стабилизация на относительно низком уровне (2016-2017 гг.), рост в 2018 - 2019 гг., сменившийся спадом (2020 г.) и последующим интенсивным ростом в 2021-2022 гг. Кроме того, автором установлено наличие слабо выраженной осенне-весенней сезонности заболеваемости и группы риска, которыми стали дети 1-2, 3-6, 7-14 и 15-17 лет.

В четвертой главе диссертантом представлены результаты анализа сероэпидемиологических особенностей ВЭБ-инфекции в разных группах населения Москвы. Показано, что важную роль в эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции играют пациенты медицинских организаций (преимущественно больные COVID-19, псориазом, цереброваскулярной болезнью, острым тонзиллофарингитом) в возрасте 18 лет и старше, частота выявления IgM VCA и IgG EA среди которых достоверно превышает аналогичные показатели во всех остальных группах ($p < 0,05$). Установлено, что женщины детородного возраста составляют группу риска по реактивации ВЭБ - инфекции, что подтверждается достоверным преобладанием у них частоты обнаружения IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA над таковым у мужчин ($p < 0,05$).

Пятая глава посвящена оценке ущерба, причиненного ВЭБ-инфекцией экономике Российской Федерации. Автором проведена оценка прямых медицинских расходов и не прямых экономических потерь, сопряженных с ВЭБ-инфекцией. При этом, для оценки экономического ущерба выбраны патологические состояния, для которых имеются убедительные доказательства роли ВЭБ в их формировании и определен вклад данного патогена в ее развитие (инфекционный мононуклеоз, инфекции верхних дыхательных путей, острый тонзиллофарингит). Проведенные расчеты показали, что суммарный ущерб, причиненный экономике Российской Федерации ВЭБ-инфекцией в 2022 году, составил 146,51 млрд рублей. Значимый вклад в суммарные экономические потери государства внесли сопряженные с ВЭБ инфекции верхних дыхательных

путей – 96,4%. Экономические потери от инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, составили 1,6% суммарного экономического ущерба.

В шестой главе автором приводится описание разработанной им концепции профилактики ВЭБ-инфекции. Показано, что неспецифическая профилактика ВЭБ-инфекции складывается из выявления источников инфекции и их своевременной изоляции, а также из мероприятий, направленных на механизм передачи. Автором установлено, что выявление источников инфекции целесообразно проводить в группах риска, для чего предложен алгоритм, определяющий перечень контингентов, объем необходимых исследований и их кратность. Также в данной главе описаны результаты эксперимента по оценке чувствительности ВЭБ к растворам химических дезинфектантов и выявлены дезинфектанты, не обладающие эффективностью в отношении данного патогена. Показана роль методов лейкофилтрации и патогенредукции компонентов донорской крови в профилактике ВЭБ-инфекции. Диссертантом описаны результаты исследования вариабельности гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350 ВЭБ, который используется за рубежом для разработки вакцин против ВЭБ-инфекции. Показано, что наличие большого числа уникальных мутаций может определить отсутствие должного эффекта от потенциальной вакцинации зарубежными препаратами. Разработка отечественных препаратов с учетом генетических особенностей циркулирующих возбудителей позволит существенно снизить заболеваемость ВЭБ-инфекцией, что обосновывается автором данными математического моделирования.

В седьмой главе приводится научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией. Результаты данной главы основаны на данных исследований, приведенных в главах 3-6 диссертационного исследования. Для создания и последующего развития системы эпидемиологического надзора за исследуемой инфекцией диссертантом сформулировано стандартное определение случая для отдельных форм ВЭБ - инфекции, а также алгоритмы лабораторной диагностики указанной патологии, проведены иммунологические и молекулярно-биологические исследования, результаты которых могут стать основой соответствующих мониторингов, выделен целевой ген для организации динамического наблюдения за популяцией вируса, сформулирован перечень основных предвестников эпидемического неблагополучия, дана классификация очагов ВЭБ - инфекции с учетом их эпидемической значимости, определены критерии формулировки эпидемиологического диагноза, предложен механизм

управления эпидемическим процессом, основанный на комплексе профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В заключении диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов, обосновывающих необходимость формирования и внедрения в практику здравоохранения системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией. Раздел построен логично и убедительно.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, представлены на основании результатов выполненной работы. Выводы четко сформулированы и научно аргументированы, соответствуют цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Диссертация содержит полный и доступный научный материал, по структуре и оформлению соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, имеет четкую структуру, отражает основное содержание диссертационного исследования и раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний по работе Соломай Т.В. нет. Оценивая диссертационную работу положительно, хотелось бы услышать мнение автора по следующим вопросам:

1. Какие первоочередные действия необходимо предпринять для организации эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией?
2. Какие методы лабораторной верификации ВЭБ-инфекции могут применяться в практическом здравоохранении?
3. Каковы, на ваш взгляд, перспективы внедрения в практическое здравоохранение стандартного определения случая ВЭБ-инфекции?

Заключение

Диссертационная работа Соломай Татьяны Валерьевны на тему «Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: эпидемиология, диагностика, профилактика», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой решена актуальная научная проблема разработки подходов организации системы эпидемиологического надзора, диагностики и комплекса профилактических мероприятий ВЭБ - инфекции в Российской Федерации, что имеет важное народно-хозяйственное значение.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Соломай Татьяна Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора 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 от 01.07.2015 года № 662), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

12.05.2025г.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела эпидемиологии
Федерального бюджетного учреждения науки
«Московский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
доктор медицинских наук

Цвиркун Ольга Валентиновна

Подпись доктора медицинских наук

Цвиркун О.В. заверяю:

Ученый секретарь ФБУН МНИИЭМ
им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
кандидат биологических наук



Наталия Владимировна Гудова

Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес: г. Москва, ул. адмирала Макарова, д.10.

Тел.: +7 (495) 452-18-09, e-mail: o.tsvirkun@gabrich.ru