

ОТЗЫВ

официального оппонента д. м. н., профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ

Нагибиной Маргариты Васильевны,

на диссертационную работу

**Чуриловой Надежды Сергеевны на тему «Совершенствование
эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики
менингококковой инфекции серогруппы В», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.2.2. Эпидемиология**

Актуальность темы диссертационной работы

В современном мире менингококковая инфекция (МИ) остается одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний, отличающихся стремительным развитием опасных клинических проявлений, высоким риском летального исхода и тяжелыми осложнениями. Эта инфекция особенно опасна для самых уязвимых категорий населения: новорожденных, детей раннего возраста и пожилых лиц.

Мировые данные свидетельствуют о 12 различных серогруппах менингококка, среди которых наибольшую значимость имеют шесть основных серогрупп: А, В, С, W, Y и X. В Российской Федерации (РФ) особую тревогу вызывает широкое распространение серогруппы В. Большинство заболевших (69%) — это дети до 14 лет. Уровень заболеваемости среди детского населения в 12,5 раз превышает показатели заболеваемости взрослого населения. Наибольший риск заражения наблюдается среди детей первого года жизни, на долю которых приходится 40% всех зарегистрированных случаев. Ситуация усугубляется высокой летальностью среди младенцев — до 23% случаев от числа заболевших заканчиваются летальным исходом.

Борьба с МИ сегодня основывается преимущественно на вакцинопрофилактике. Современные разработки в области вакцинологии позволили создать новые типы вакцин, в том числе полисахаридные конъюгированные вакцины и вакцины, включающие иммуногенные субклеточные белки менингококка. Ведутся активные исследования по созданию универсальных вакцин, способных защищать от наиболее распространенных серогрупп возбудителя.

Значительный прогресс в геномных исследованиях открыл новые границы в разработке профилактических препаратов. Создание белковой В-менингококковой вакцины стало революционным в мире вакцинопрофилактики. Мировой опыт применения В-менингококковой вакцины демонстрирует возможности эффективного применения в очагах и контроле заболеваемости В-МИ.

В-МИ вызывает особую настороженность в некоторых регионах РФ, преимущественно в Сибирском ФО, в связи с высоким распространением и с активным вовлечением в эпидемический процесс детей до 1 года.

В 2022 году В-менингококковая вакцина была зарегистрирована на территории РФ, но для активного внедрения в практику здравоохранения В-менингококковой вакцины требуется разработка эффективной стратегии вакцинации с учетом эпидемиологических проявлений менингококковой инфекции по регионам РФ и специфики циркулирующих В-менингококковых штаммов.

Исходя из вышесказанного, диссертационная работа Чуриловой Надежды Сергеевны, направленная на совершенствование системы эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики МИ серогруппы В, является актуальным научным направлением. В результате проведенного исследования предложены инновационные решения по тактике проведения вакцинопрофилактики В-МИ в РФ.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Диссертационная работа выполнена с применением широкого спектра современных эпидемиологических, молекулярно-биологических, бактериологических и статистических методов. Степень достоверности полученных результатов обеспечена большим объемом репрезентативных выборок пациентов и лиц из ключевых групп. Автором проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости, распространенности МИ и смертности в РФ за 2010-2023 годы на основании сведений о 12097 случаях заболеваний по различным федеральным округам. Автором проведен специально-организованный ретроспективный эпидемиологический анализ особенностей МИ с летальным исходом на основе 300 донесений о регистрации летального исхода в период 2016-2022 годы. Проведено инициативное исследование по определению эпидемиологической значимости носителей менингококка в очагах ГФМИ на основе бактериологического и ПЦР исследований 463 контактных лиц в 30 очагах. Изучение генетических и антигенных характеристик *N meningitidis* проводилось с использованием методов генетического маркирования (ПЦР, МЛСТ, полногеномное секвенирование) с биоинформатическим анализом и анализом индекса MenDeVar на платформе PubMLST. Статистическая обработка результатов выполнена на современном уровне с использованием доказавших свою надежность методов.

По тематике исследования соискатель опубликовал 7 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ по профилю специальности 3.2.2. Эпидемиология. Положения диссертации были представлены на 4 научно-практических мероприятиях.

Научная новизна полученных данных

Автором установлены эпидемиологические особенности МИ в РФ, характеризующиеся общей тенденцией к снижению заболеваемости в 2010–

2021 гг. в 2,8 раза ($p < 0,001$) и стабилизацией заболеваемости в 2022–2023 гг. Продemonстрировано, что показатель летальности в указанный период заболеваемости генерализованными формами МИ составил 16,3%. Автор отобразил превалирующую группу риска - дети в возрасте до 14 лет — 89,5% в 2010–2023 гг.. Установлен наибольший уровень заболеваемости МИ в исследуемый период в Центральном федеральном округе.

Автор расшифровал этиологическую структуру серогрупп менингококка, вызывающих МИ с превалирующим значением в исследуемом периоде серогруппы В-менингококка (24,1%) и с наибольшим поражением возрастной группы детей от 0 до 4 лет (25,3%). Выявлен наиболее высокий уровень заболеваемости В-МИ в Сибирском федеральном округе (34,1%) и его субъектах: Омской, Томской области и Алтайском крае. Автором там же отмечена высокая летальность при В-МИ, которая составила 29%. Автором применены комплексные подходы к исследованию факторов риска в отношении менингококковой инфекции среди населения РФ.

Проведен генетический анализ данных российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В, который позволил установить их характеристики: среди вариабельного участка 1 белка PorA вариант 5-1 встречается у 27% штаммов, вариант 5-3 — 19% штаммов; для вариабельного участка 2 белка PorA вариант 2-16 встречался у 19% штаммов, вариант 16-4 — 13% штаммов; среди комплекса белков FetA белок F3-9 встречался у 20% штаммов и F5-2 — 10% штаммов; сиквенс-тип ST 9300 преобладал и определен у 8% штаммов, среди клональных комплексов преобладал ST-complex 18, который встречал у 37% штаммов. Данные, полученные в следствие генетического анализа, открывают новые перспективы для совершенствования системы эпидемиологического надзора, оптимизации вакцинопрофилактики и разработки инновационных стратегий борьбы с МИ.

Автором получены данные, демонстрирующие потенциал покрытия вакцинами Bexsero и Trumenba отечественных штаммов как минимум на 37%,

что подчеркивает их перспективность в использовании для профилактики В-МИ среди населения РФ.

Автор предложил научно обоснованный комплексный подход по совершенствованию эпидемиологического надзора всецело охватывающий нерешенные задачи в отношении В-МИ, а также раскрывает значимость индекса MenDeVar для установления степени покрытия циркулирующих В-менингококковых штаммов состава В-менингококковых вакцин.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая значимость работы заключается в обобщении и анализе данных о многолетней динамике заболеваемости, распространенности и летальности от МИ, в частности, серогруппы В, в РФ за 14 летний период.

Научно обоснованы подходы к определению возрастных групп и территорий высокого риска в отношении МИ, вызванной серогруппой В. Получены данные о специфичности В-МИ, позволяющие корректировать систему профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Автором корректно отображены предложения по внесению изменений в региональные календари профилактических прививок в возрастных группах риска, включая детей до года против В-МИ.

В практику здравоохранения внедрены: Методические указания по методам контроля МУК 4.2.4067-24. «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 27 сентября 2024 г.); Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2022 год» (Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН ЦНИИ

Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023 г.); Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2023 год» (Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024 г.). Материалы диссертационного исследования используются в работе учебных кафедр образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор лично или при непосредственном участии принимал участие во всех этапах диссертационной работы, разработал дизайн исследования, организовал сбор материала и сопутствующую информацию о пациентах. Автор непосредственно участвовал в определении цели и задач исследования. Чурилова Н.С. самостоятельно провела анализ научной литературы, нормативных документов и всех полученных в ходе проведенного исследования данных.

Структура и основное содержание диссертации

Методология диссертационной работы построена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, с учетом данных анализа научной литературы и актуальности выбранной темы. Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращения, списка литературы и приложений. Работа представлена на 203 страницах машинописного текста и состоит из: введения, 7 глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 61 рисунком. Список литературы содержит 108 источников, из них отечественных — 7, иностранных — 101.

В разделе «Введение» описаны актуальность темы и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту. Также дано описание апробации результатов работы, представлена информация о количестве публикаций, структуре и объеме диссертации.

В **главе 1** представлена информация о характеристике эпидемического процесса МИ в мире и в РФ, описаны современные тенденции распространения МИ, раскрыты проблемы и сложности в организации профилактических и противоэпидемических мероприятий при МИ. Раскрыта проблема и способы её решения, а также мировой опыт в создании и внедрении белковых В-менингококковых вакцин. Раскрыта перспективность использования и расширение возможностей вакцинопрофилактики МИ.

В **главе 2** представлена информация о размере и характеристиках исследуемых выборок, а также о применении эпидемиологических, молекулярно-биологических, бактериологических и статистических методов исследования.

Главы с 3-й по 6-ю посвящены изложению результатов собственных исследований. Последовательно проанализированы динамика уровня заболеваемости, распространенности и летальности МИ в исследуемых регионах, выделение возрастных групп и территорий риска. Продемонстрирован уровень менингококкового бактерионосительства на примере г. Москва. Раскрыта генетическая характеристика штаммов, циркулирующих на территории РФ. Продемонстрирована степень покрытия существующими В-менингококковыми вакцинами, циркулирующих отечественных В-менингококковых штаммов. Обоснованы необходимость и перспективность использования В-менингококковых вакцин на территории РФ.

В 7-й главе обобщены результаты исследования и представлены рекомендации, направленные на совершенствование мер профилактики В-МИ.

В разделе «**Заключение**» диссертант проводит аналитическое сопоставление полученных результатов в сравнении с другими опубликованными материалами, обобщает результаты работы и предлагает рекомендации с целью повышения эффективности профилактических мероприятий.

Сформулированные соискателем выводы и положения, выносимые на защиту в диссертации обоснованы, логично вытекают из содержания, соответствуют поставленным задачам и позволяют считать основную цель работы достигнутой.

Диссертация Чуриловой Н.С. представляет собой самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, содержит новые научные положения, решение которых, имеет теоретическую и практическую значимость. Автореферат отражает основное содержание работы и основные положения, выносимые на защиту. Оформление диссертации и автореферата логично и понятно.

Принципиальные замечания по оформлению и содержанию диссертационной работы и автореферата отсутствуют. Однако, как в любой комплексной работе в диссертации Чуриловой Н.С. имеются некоторые стилистические неточности и опечатки. Сделанные замечания не носят принципиального характера, не требуют проведения дополнительных исследований, относятся в основном к оформлению представленного диссертационного материала и не оказывают существенного влияния на общую положительную оценку диссертации в целом.

В процессе рассмотрения работы к диссертанту возникли следующие **вопросы:**

1. с чем связан низкий уровень регистрации МИ серогруппы В в ЦФО?
2. с чем связан более высокий уровень регистрации МИ серогруппы В в возрастной группе старше 45 лет (38%) по сравнению с детьми до 4х лет (24%)?
3. какой возрастной группе рекомендована вакцинация менингококковой вакциной, содержащей серотип В?

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационная работа Чуриловой Надежды Сергеевны на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики менингококковой инфекции серогруппы В» соответствует паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 5 и 6 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Заключение

Диссертационная работа Чуриловой Н.С. на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики менингококковой инфекции серогруппы В», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации комплекса профилактических мероприятий против В-МИ, что имеет существенное значение для эпидемиологии.

По своей актуальности, уровню выполнения, научно-практической значимости, новизне и ценности полученных результатов и научных положений представленная работа 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.

14.11.2025г.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры инфекционных болезней и
эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» МЗ России



Нагибина М.В.

Подпись д.м.н., профессора Нагибиной М.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины» МЗ
РФ, д.м.н., профессор



Васюк Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

127994, Российская Федерация, г. Москва, Рахмановский пер., д.3.

Тел.: +7 (812)-644-63-08

E-mail: infektor03@gmail.com