

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Цвиркун Ольги Валентиновны на диссертационную работу Королевой Марии Александровны «Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами и меры профилактики», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2-эпидемиология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Проблема борьбы с гнойными бактериальными менингитами (ГБМ) обусловлена полиэтиологичностью возбудителей, вызывающих заболевание, заканчивающееся инвалидизацией, а нередко смертью больного, а также отсутствием универсальной вакцины, содержащей главные этиологические агенты ГБМ. Высокое серотиповое разнообразие менингококка и пневмококка, их изменчивость только усугубляют проблему.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ее партнеры 28 сентября 2021 года представили первую в историю стратегию борьбы с ГБМ - «Глобальная дорожная карта по достижению целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 года», которая была разработана в соответствии с принятой в 2020 году резолюцией, посвященной менингиту, и единогласно одобрена государствами-членами ВОЗ в 2020 году.

Одной из задач «Глобальной дорожной карты по достижению целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 года» ВОЗ является сбор качественных данных для выработки мер по профилактике и контролю за менингитом.

Потребность в совершенствовании информационного обеспечения эпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами и оптимизацией профилактических мероприятий делают работу Королевой М.А. актуальной и современной.

**Целью** исследования явилась разработка научно-практических подходов к совершенствованию эпидемиологического мониторинга в системе

эпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами и оптимизация системы мер профилактики. В процессе работы автором поставлены и решены семь задач.

1. Изучить динамику уровня и структуры заболеваемости ГБМ в РФ.
2. Охарактеризовать эпидемиологические проявления вспышки МИ в РФ.
3. Выявить эпидемиологические особенности менингококкового носительства в индикаторных группах риска.
4. Изучить динамические изменения фенотипических свойств и чувствительности основных возбудителей ГБМ к АБП.
5. Выявить антигенные и генетические особенности штаммов менингококка, вовлеченных в эпидемический процесс на территории РФ.
6. Разработать научно-обоснованные подходы по совершенствованию эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ГБМ.
7. Научно обосновать предложения по оптимизации системы мер профилактики ГБМ в РФ.

**Научная новизна исследования** состоит в том, что автором впервые выявлены неизвестные ранее эпидемиологические особенности ГФМИ, пневмококкового менингита и менингита, вызванного гемофильной палочкой в РФ за 10-летний период наблюдения. Показана необходимость оптимизации системы вакцинопрофилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций.

Впервые дана оценка соответствия антигенного состава современных вакцин циркулирующим в стране инвазивным штаммам менингококка, пневмококка и гемофильной палочки. Сделан вывод о целесообразности использования этих вакцин с целью специфической профилактики ГБМ в РФ.

Впервые применен метод полногеномного секвенирования при проведении эпидемиологического мониторинга за МИ. Показана значимость его использования при расследовании вспышек, установления взаимосвязей с мировыми штаммами,

поиска новых клонов при изучении 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 позволит оптимизировать систему мер профилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций в РФ.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Проведенная оценка современной эпидемиологической ситуации по ГБМ позволила выявить признаки эпидемиологического неблагополучия по МИ в РФ и необходимость совершенствования системы мер профилактики ГБМ.

Установлена целесообразность использования зарегистрированных в РФ вакцин против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций путем оценки соответствия антигенного состава вакцин фенотипическим характеристикам циркулирующих в РФ инвазивных штаммов.

В работе представлены базовые данные чувствительности к АБП российских штаммов менингококка, пневмококка и гемофильной палочки, позволяющие сделать заключение об актуальности антимикробных препаратов, используемых с целью химиопрофилактики и лечения; показана необходимость проведения дальнейшего мониторинга.

Установлена целесообразность применения результатов полногеномного секвенирования при расследовании вспышек, выявления взаимосвязей с мировыми штаммами, поиска новых клонов при изучении менингококкового носительства, а также оценки степени покрытия штаммов менингококка серогруппы В белковыми вакцинами.

Подготовлены и изданы нормативно-методические и информационно-рекомендательные документы, способствующие совершенствованию тактики вакцинопрофилактики МИ на территории РФ.

Предложены рекомендации для внесения изменений в тактику вакцинопрофилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной

инфекции в Национальный календарь профилактических прививок РФ и в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям РФ.

Внедрение в практику результатов исследования позволит повысить эффективность эпидемиологического надзора и обеспечить обоснованность управленческих решений по профилактике менингококковой инфекции.

Результаты исследования использованы при подготовке следующих нормативных и методических документов:

1. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции».
2. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
3. Методические рекомендации. Иммунизация взрослых. ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 2020. – 248 с.
4. 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».
5. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации». Москва: Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН «Центральном НИИ эпидемиологии». Одиннадцать выпусков за 2010-2020 гг.
6. Письмо Роспотребнадзора № 01/10303-12-32 от 12.09.2012 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации в 2011 г».
7. Письмо Роспотребнадзора № 01/7608-2018-32 от 13.06.2018 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации».
8. Приказ Роспотребнадзора №636 от 24.07.2018 «О проведении регионального семинара для специалистов лабораторной сети по эпидемиологическому надзору и

- лабораторной диагностике бактериальных менингитов» Региональный семинар для эпидемиологов и специалистов лабораторной сети 2-4 октября 2018 (Приволжский федеральный округ, г. Нижний Новгород).
9. Приказ Роспотребнадзора № 443 от 05.07.2019 «О проведении регионального семинара для специалистов лабораторной сети по эпидемиологическому надзору и лабораторной диагностике гнойных бактериальных менингитов» 16-20 июля 2019 (Сибирский федеральный округ, г. Омск).
10. Приказ Роспотребнадзора № 811 от 18.10.2019 «О проведении регионального семинара для специалистов лабораторной сети по эпидемиологическому надзору и лабораторной диагностике гнойных бактериальных менингитов», 6-8 ноября 2019 (Северо-Кавказский федеральный округ, г. Ставрополь).
11. Приказ Роспотребнадзора № 798 от 25.07.2014 «О совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации».
12. Приказ Роспотребнадзора № 31 от 28.01.2019 «О совершенствовании эпидемиологического надзора менингитов в Российской Федерации».

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

Степень достоверности полученных результатов исследований определяется достаточным объемом и репрезентативностью материала, использованием современных подходов к проведению эпидемиологических, микробиологических, генетических и статистических исследований, что соответствует принципам доказательной медицины.

Несомненным достоинством работы является обобщение этиологического пейзажа ГБМ за последние 10 лет, комплексный подход к оценке фенотипических свойств российских штаммов менингококка, пневмококка, гемофильной палочки и их соответствия антигенному составу зарегистрированных в РФ вакцин,

идентификация эпидемиологически связанных случаев менингококковой инфекции в очагах с использованием результатов полногеномного секвенирования.

Основные положения работы, выводы и практические рекомендации, логически вытекают из результатов исследований и подтверждены современными статистическими методами.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных данных.

Результаты исследований подвергались экспертизе при опубликовании статей в рецензируемых научных изданиях и были предметом обсуждения на большом числе международных, российских и российских с международным участием научно-практических конференциях и конгрессов с 2009 по 2021 годы.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научных публикациях**

По материалам диссертации опубликована 91 научная работа, в том числе 24 статьи в изданиях, которые рекомендованы ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Автореферат в полной мере отражает суть диссертационной работы.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана по классическому типу и состоит из введения, обзора научной литературы, главы посвященной описанию материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка использованной литературы.

Диссертация изложена на 342 страницах машинописного текста, иллюстрирована 51 таблицей и 104 рисунками. Библиографический указатель

включает 288 источников литературы (15 отечественных и 273 иностранных авторов).

### **Основное содержание диссертационного исследования**

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность проблемы. Определена степень разработанности темы. Цели и задачи сформулированы четко и в полной мере дают представление о дизайне запланированных исследований. В обзоре научной литературы материал представлен четко, структурирован по трем возбудителям, вызывающим гнойный бактериальный менингит. Обобщены данные ведущих отечественных и зарубежных исследователей по характеристике возбудителей, их чувствительности к антибиотикам. Рассмотрены эпидемиологический надзор за менингитом, профилактические и противоэпидемические мероприятия. Дана характеристика существующим вакцинам против менингококковой инфекции, пневмококка и гемофильной инфекции. Охарактеризована общая стратегия борьбы с менингитами. Все это свидетельствует о глубоком знании проблемы автором.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, которая хорошо структурирована по методам исследования.

В третьей главе представлен анализ заболеваемости гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации. Охарактеризованы распределение заболеваемости по федеральным округам, сезонность, гендерные различия, структура заболевших по возрастам и социальным группам.

В четвертой главе дана характеристика вспышки менингококковой инфекции в г.Новосибирске.

В пятой главе показаны особенности носительства менингококковой инфекции среди школьников, студентов, трудовых мигрантов.

В шестой главе описаны фенотипические свойства основных возбудителей гнойного бактериального менингита и их чувствительность к антибактериальным препаратам.

В седьмой главе дана генетическая характеристика штаммов менингококка, циркулирующих на территории Российской Федерации.

В восьмой главе автор раскрывает научно-обоснованные подходы по совершенствованию микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами.

В девятой главе представлена оптимизация системы мер по вакцинопрофилактике гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации.

Раздел «Заключение» в краткой форме обобщает результаты проведенных исследований, в целом построен логично и убедительно.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Диссертационная работа Королевой Марии Александровны на тему: «Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами и меры профилактики» соответствует специальности 3.2.2 – эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2,3,5 и 6 паспорта специальности 3.2.2 - эпидемиология.

**Личный вклад автора** является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от анализа отечественной и зарубежной научной литературы, планирования дизайна исследования до анализа полученных результатов, их обсуждения, публикации и внедрения в практику.

**Выводы и практические рекомендации** представлены на основании результатов выполненной работы. Выводы четко сформулированы, 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, отражает основное содержание диссертации, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

На фоне достигнутых результатов и успешно выполненных задач, в работе, к сожалению, встречаются некоторые неточности. Так:

- в разделе «актуальность темы исследования», говорится о первой глобальной дорожной карте по менингиту 2017 года, однако отсутствует ссылка на документ, в



котором впервые 28.09.2021г представлена стратегия ВОЗ под названием «Глобальная дорожная карта по достижению целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 года».

- Формулировка вывода 7 не в полной мере соответствует поставленной седьмой задаче, поскольку не содержит обоснования.

В оппонируемой диссертации имеются немногочисленные опечатки, сленги, грамматические ошибки, не снижающие общей положительной оценки научной и практической ценности работы.

Принципиальных замечаний по работе Королевой М.А. нет. К диссертанту имеется три вопроса для дискуссии:

1. Какая перспектива, на Ваш взгляд, применения антибиотиков для профилактики ГБМ с учетом увеличения разнообразия штаммов основных возбудителей ГБМ резистентных к антибиотикам?
2. Появление «эпидемического штамма» менингококковой инфекции должно отразиться на серогрупповом составе менингококковой вакцины?
3. Создание популяционного иммунитета к менингококковой инфекции в перспективе может создать условия для ликвидации этой инфекции?

### **Заключение.**

Диссертационная работа Королевой Марии Александровны на тему «Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами и меры профилактики» на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.2.2 эпидемиология, выполненная под руководством академика РАН, профессора, доктора медицинских наук Акимкина Василия Геннадьевича, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема совершенствования эпидемиологического надзора за ГБМ в части мониторинга для оценки соответствия антигенного состава современных вакцин циркулирующим в стране инвазивным штаммам менингококка, пневмококка и гемофильной палочки повышения эффективности профилактических мероприятий имеющая важное хозяйственное значение.

По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Королевой Марии Александровны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335, от 02 августа 2016 года №748, от 29 мая 2017 года №650, от 28 августа 2017 года №1024, от 01 октября 2018 №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2 «Эпидемиология», а ее автор по совокупности представленных им материалов, теоретической и научно-практической значимости, ценности полученных результатов, личному вкладу достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2 эпидемиология.

**Официальный оппонент:**

главный научный сотрудник лаборатории профилактики вирусных инфекций,  
руководитель эпидемиологического отдела ФБУН МНИИЭМ им.Г.Н.Габричевского  
Роспотребнадзора  
доктор медицинских наук по специальности 14.02.02 –«Эпидемиология»

Цвиркун Ольга Валентиновна

ля 2022г.

Адрес: 125212, г.Москва, ул.Адмирала Макарова д.10, Телефон: (495)452 18 09;  
E-mail: [o.tsvirkun@gabrich.ru](mailto:o.tsvirkun@gabrich.ru)

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

Подпись д.м.н. Цвирку  
Ученый секретарь ФБ  
кандидат медицинск

ичевского Роспотребнадзора  
Сафронова Алла Васильевна