

## ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Фельдблюм Ирины Викторовны на диссертационную работу Королевой Марии Александровны на тему «Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами и меры профилактики», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности:

3. 2. 2 – эпидемиология.

**Актуальность темы диссертационного исследования.** В современном мире гнойные бактериальные менингиты (ГБМ) характеризуются повсеместным распространением, разнообразием патогенов, обуславливающих их развитие и высокой социальной значимостью. Бремя данной группы инфекций определяется тяжелым клиническим течением, которое нередко заканчивается инвалидностью и летальным исходом. Наибольшему риску подвержены дети младшего возраста: около 50% в структуре заболеваемости и смертности составляют дети в возрасте до 5 лет.

В сентябре 2021 года ВОЗ представила глобальную Стратегию «Победить менингит к 2030 году» и дорожную карту по достижению целей в области борьбы с менингитом. В глобальном масштабе обозначены три цели: ликвидировать эпидемии ГБМ; на 50% уменьшить количество случаев и на 70 % количество смертей от вакцинконтролируемых менингитов; снизить инвалидность и улучшить качество жизни после перенесенного менингита.

При отсутствии доступности населения планеты к эффективным средствам специфической профилактики и организации эффективной системы эпидемиологического надзора добиться реального сокращения заболеваемости ГБМ и снижения социально-экономических потерь, обусловленных этими инфекциями, представляется не реальным.

В Российской Федерации на основе персонифицированного учета каждого случая ГБМ и результативной лабораторной диагностики с 2010

года налажен эпидемиологический мониторинг за ГБМ на базе российского Референс-центра, который определяет тенденции и прогноз развития эпидемического процесса ГБМ и основные направления профилактики.

Между тем, ограниченными и разрозненными остаются данные по динамическому наблюдению за фенотипическими свойствами российских штаммов менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, необходимые для определения актуального антигенного состава вакцин, и о чувствительности основных возбудителей ГБМ к антибактериальным препаратам (АБП). Регламентируемая Национальным календарем профилактических прививок тактика вакцинопрофилактики против менингококковой и пневмококковой инфекций не соответствует эпидемической ситуации.

В свете выше изложенного диссертационная работа Королевой М.А., посвященная разработке научно-методических подходов по совершенствованию эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ГБМ и оптимизации мер профилактики является своевременной и актуальной.

**Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоверность полученных результатов диссертационного исследования, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций определяется длительным периодом наблюдения (10 лет, 1010-1019гг.) за проявлениями эпидемического процесса ГБМ различной этиологии и скрытой компонентой эпидемического процесса; значительной пространственной характеристикой (83 региона, 8 федеральных округов); большим объемом изученных штаммов возбудителей ГБМ (более 2000) с оценкой серотипа (402 культуры), определением чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам (534 культуры от 225 больных), изучением генетических и антигенных характеристик *N.meningitidis* (262 штамма),

включая 16 штаммов *N.meningitidis* группы В, на соответствие антигенному составу вакцин; разнообразием методов исследования (эпидемиологический, бактериологический, молекулярно-генетический), глубокой статистической обработкой материалов с использованием, как параметрических, так и непараметрических методов, и привлечением современных компьютерных программ для филогенетического и молекулярно-генетического анализа

Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации обоснованы, не вызывают сомнений, корректны и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации нацелены на решение задач профилактики ГБМ. Основные научные положения работы прошли экспертизу при публикации их в виде статей, обзоров (91 публикация), а также при обсуждении докладов соискателя на научных конференциях различного уровня (более 50 докладов).

#### **Новизна и теоретическая значимость научных результатов.**

Автором впервые сформулирован ряд положений, значительно расширяющих знания теоретических основ эпидемиологии ГБМ. Впервые на популяционном уровне определены основные эпидемиологические закономерности ГБМ в целом и особенности развития эпидемического процесса ГБМ различной этиологии, определены эпидемиологические проявления скрытой компоненты эпидемического процесса, сформулированы предвестники и предпосылки надвигающегося эпидемического неблагополучия при менингококковой инфекции. Обоснована необходимость изменения стратегии и тактики вакцинопрофилактики ГБМ пневмококковой и менингококковой этиологии с учетом эпидемической ситуации, риск-ориентированного подхода и серотипового состава циркулирующих возбудителей. Получены новые данные о фенотипической характеристике возбудителей, обуславливающих развитие ГБМ и установлен базовый уровень их антимикробной резистентности. Выявлены новые для мира российские генотипы

менингококка, даны их полногеномные характеристики. Доказана значимость молекулярно-генетических исследований в эпидемиологической диагностике ГБМ, что определяет новую эру в развитии эпидемиологии – молекулярную эпидемиологию и биоинформатику. Впервые на молекулярно-генетическом уровне доказано соответствие штаммового состава используемых менингококковых вакцин циркулирующим в РФ штаммам. Полученные автором новые знания о ГБМ на всех уровнях развития патологического процесса вносят существенный вклад в теоретические основы эпидемиологии инфекционных болезней, биологии возбудителей и способствуют использованию этих знаний для эффективного воздействия на эпидемический процесс.

**Практическая значимость полученных результатов.** Практическая ценность диссертации определяется оптимизацией эпидемиологического надзора за ГБМ и повышением качества эпидемиологической диагностики, как на организменном (в очагах инфекции), так и на популяционном (среди населения в целом) уровнях. Сделано заключение об актуальности антимикробных препаратов, используемых с целью химиопрофилактики и лечения, а также необходимости проведения дальнейшего мониторинга чувствительности возбудителей, определяющих инвазивные формы инфекций, к антимикробным препаратам. Автором обоснована необходимость изменения стратегии и тактики специфической профилактики менингококковой инфекции в современных условиях развития эпидемического процесса, даны рекомендации по внесению изменений в Национальный календарь профилактических прививок и календарь по эпидемическим показаниям. Основные положения диссертационного исследования нашли отражение в ряде нормативных документов федерального уровня, регламентирующих эпидемиологический надзор и контроль ГБМ (всего 12 документов).

**Личный вклад автора в разработку научной проблемы.** Автором лично выполнено планирование и проведены эпидемиологические, бактериологические и частично молекулярно-генетические исследования, создан пул данных по результатам изучения чувствительности основных возбудителей ГБМ к антибактериальным препаратам. Королева М.А. принимала непосредственное участие в расследовании вспышки менингококковой инфекции и разработке противоэпидемических и профилактических мероприятий по ее купированию. Автором лично проведена обработка, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные положения в нормативно-методических документах.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности, подтверждение публикаций автора.** Диссертационная работа изложена на 342 страницах машинописного текста, и состоит из: введения, обзора данных литературы, главы материалы и методы, 7 глав собственных исследований, 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.

Во введении автором обоснована актуальность проблемы, представлена степень её разработанности, определены цель и задачи исследования, сформулированы положения, определяющие новизну исследования, теоретическую и практическую значимость работы, положения выносимые на защиту, представлены сведения об объеме и структуре диссертации.

Глава 1. Обзор литературы написан хорошим научным языком, демонстрирует глубину погружения автора в проблему и включает три раздела. В первом разделе дана сравнительная клинко-эпидемиологическая характеристика ГБМ различной этиологии в глобальном масштабе, второй посвящен детальной характеристике чувствительности менингококка,

пневмококка и гемофильной палочки к антибактериальным препаратам, в третьем представлена характеристика мер борьбы с ГБМ, включая диагностику, лечение, профилактику и эпидемиологический надзор. Подробно представлена вакцинопрофилактика ГБМ различной этиологии, с характеристикой состава вакцин, их безопасности, эффективности, стратегии и тактики иммунизации. Каждый раздел главы сопровождается выводами автора о неизученности отдельных положений эпидемиологии и профилактики ГБМ.

В главе 2 (материалы и методы) автор подробно описывает программу и план исследования, структурирует выполненные в процессе исследования этапы работы, объем выполненных исследований и подробно характеризует использованные методы, что позволяет при необходимости воспроизвести весь ход исследования. Работу отличает разнообразие методов исследования: эпидемиологический, микробиологический, молекулярно-биологический, методы статистической обработки данных. Весь ход исследования, объем и методы изображены в виде таблицы, что существенно облегчает восприятие представленных материалов. Особо отмечу комплексный и многоэтапный характер диссертационного исследования.

В 3 главе впервые представлена подробная характеристика проявлений эпидемического процесса (интенсивность, динамика, как многолетняя с оценкой цикличности, так и внутригодовая с оценкой сезонности, распределение заболеваемости по федеральным округам и структура (возрастная, социальная, половая)) ГБМ в целом и сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса ГБМ различной этиологии за 10 лет. Установлено, что при сохранении тенденции заболеваемости ГБМ к снижению, летальность и смертность при генерализованных формах менингококковой этиологии и менингитах неменингококковой этиологии характеризуются тенденцией к росту. Установлена неравнозначность возрастной структуры заболеваемости ГБМ различной этиологии в

многолетней динамике. Заболеваемость детей генерализованными формами менингококковой инфекции характеризовалась тенденцией к снижению, заболеваемость среди подростков и молодых взрослых – к росту. Установлены рост заболеваемости пневмококковыми менингитами взрослых и отсутствие тенденции к снижению заболеваемости детей. Имело место и отсутствие тенденции к снижению заболеваемости детей менингитом, вызванным гемофильной палочкой. Выявленные разноплановые тенденции в динамике заболеваемости детей и взрослых при менингитах различной этиологии автор связывает с различной тактикой иммунизации при этих инфекциях.

Глава 4 посвящена редкому событию в эпидемиологии менингококковой инфекции последних лет - детальному анализу вспышки менингококковой инфекции высокой интенсивности (62 случая) в Новосибирске, возникшей в 2019 году. Расследование вспышки с использованием молекулярно-биологических методов и сравнение штаммов, обусловивших возникновение вспышки со штаммами, циркулирующими в Москве в 2012 и 2019 годах на основе полногеномного секвенирования позволило автору заключить, что вспышка была обусловлена сформировавшимся эпидемическим вариантом *N.meningitidis*, характеризующимся генетической однородностью (коэффициент разнообразия составил 0,3-0,75%) при активном участии ряда уже известных факторов социального порядка, активизирующих механизм передачи.

Особый интерес вызывает Глава 5, где автор на основе специально организованных скринговых исследований среди мигрантов, школьников и студентов ВУЗов дает характеристику проявлений скрытой компоненты эпидемического процесса менингококковой инфекции. Установлен более высокий (5,7%) уровень менингококкового носительства среди мигрантов, среди школьников - 2,4%, среди студентов - 1,1%. Вызывают беспокойство штаммы, выделенные от трудовых мигрантов. Они входят

в клональный комплекс ST-175 complex (NmNG cc175), который ранее не был описан на территории РФ. Анализ полногеномных данных подтвердил отсутствие у всех изученных штаммов с сиквенс-типом ST-175 гена *ctrA*, определяющих отрицательный результат ПЦР-исследования. Кроме того, среди этих штаммов установлен высокий уровень нечувствительности к пенициллину и к ципрофлоксацину. Выявленные штаммы были близки по своей генетической характеристике к европейским штаммам, характеризующимся высоким патогенным потенциалом, что подтверждает формирующееся на территории РФ эпидемическое неблагополучие и необходимость более широкого использования конъюгированных вакцин, способствующих элиминации носительства.

Глава 6 посвящена изучению фенотипических свойств основных возбудителей ГБМ и их чувствительности к антибактериальным препаратам в динамике развития эпидемических процессов, а при пневмококковой инфекции и на фоне массовой иммунизации детей. Выявлены особенности в проявлениях эпидемического процесса менингококковой инфекции, обусловленной различными серотипами. Установлены ведущие серотипы, ответственные за формирование ГБМ различной этиологии, определен уровень покрытия циркулирующих серотипов используемыми вакцинами, составившими при менингококковой инфекции 65-75%, при пневмококковой - 68%, при гемофильной - 95%. Доказан высокий потенциал формирования резистентных штаммов менингококка и пневмококка.

В главе 7 дана генетическая характеристика штаммов менингококка, циркулирующих на территории российской федерации. Установлены доминирующие геносубтипы, сиквенс-типы и клональные комплексы менингококка в РФ, циркулирующие в РФ за 10-летний период наблюдения. Выявлено широкое распространение в РФ штаммов менингококка серогруппы W клонального комплекса ST-11 complex, гиперинвазивные представители которого были причиной вспышек и эпидемий по всему миру.



Полногеномное секвенирование выявило увеличение числа случаев, обусловленных представителями клонального комплекса ST-11/ET-37, генетически близкими к гипервирулентному «хадж-клону», ставшему причиной вспышки среди паломников в Мекке, более половины российских штаммов менингококка серогруппы В покрывались одной из двух/обеими В-вакцинами, что свидетельствует об актуальности разработки отечественных вакцин данной серогруппы или о целесообразности регистрации в России данных вакцин в переходный период для купирования вспышек.

Глава 8 представляет данные по обоснованию совершенствования микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами. Автор на основании полученных результатов, представленных выше, формирует информационные потоки, позволяющие вывести эпидемиологическую диагностику ГБМ на более высокий качественный уровень и иллюстрирует более высокую чувствительность и специфичность обновленной системы эпидемиологического надзора.

Отдельная глава (глава 9), посвящена вопросам совершенствования стратегии и тактики вакцинопрофилактики ГБМ. Представлена новая тактика плановой иммунизации групп риска и измененная тактика иммунизации контактных в очагах инфекции при менингококковой инфекции, даны рекомендации по расширению контингентов, подлежащих иммунизации при пневмококковой инфекции, обоснована необходимость иммунизации против гемофильной инфекции всех детей, что уже реализовано в рамках нового национального календаря прививок 2022. Основные направления оптимизации вакцинопрофилактики ГБМ нашли отражение в Стратегии развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года.

В заключении подведены итоги работы с кратким изложением ее основных положений. К сожалению, в заключении не представлено

обсуждение полученных автором результатов с данными литературы, однако автор делает это в отдельных главах диссертационной работы.

Выводы, сформулированные в диссертации, несомненно, имеют высокую степень обоснованности, логично вытекают из ее содержания и полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации содержат предложения по внедрению в систему эпидемиологического мониторинга за ГБМ ряда дополнительных информационных потоков и по совершенствованию специфической профилактики. К сожалению они не носят адресный характер.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования автор видит в дальнейшей разработке подходов к поиску новых рисков и угроз ГБМ, формировании междисциплинарного подхода к определению уровня и структуры осложнений после перенесенных ГБМ, дальнейшем изучении генетической характеристики российских штаммов менингококка серогруппы В и депонировании и патентовании российских штаммов основных возбудителей ГБМ.

Диссертация М.А.Королевой представляет собой самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, содержит новые научные положения, результаты и решения, имеющие большую теоретическую и практическую значимость. Ее основные результаты опубликованы в 91 научной работе, из них 14 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, наличие их подтверждается в указанных источниках. Основные положения диссертации нашли отражение в опубликованных работах и были представлены автором на различных научных мероприятиях всероссийского и международного уровня.

Содержание диссертации полностью соответствует научной специальности 3.2.2 – эпидемиология.

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

Оформление диссертации и автореферата логично, понятно и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к подготовке данных видов научно-квалификационных работ, незначительные стилистические неточности не искажают представление материала.

Комплексная, широкомасштабная диссертация М.А.Королевой не могла не вызвать ряд вопросов:

1. С чем, на Ваш взгляд, связано отсутствие тенденции заболеваемости ГБМ пневмококковой этиологии к снижению среди детей до 5 лет, несмотря на многолетнюю рутинную иммунизацию детей раннего возраста конъюгированной пневмококковой вакциной?
2. С чем Вы связываете снижение заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции среди детей и тенденцию заболеваемости к росту среди подростков и молодых людей?
3. Не считаете ли Вы, что вспышка менингококковой инфекции в Новосибирске могла быть обусловлена заносом эпидемического варианта штамма, сформировавшегося в Москве в 2019 году и получившего распространение среди мигрантов под воздействием уже известных факторов социального характера?

Поставленные вопросы не носят принципиального характера и не снижают общей высокой положительной оценки диссертационной работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Королевой Марии Александровны на тему «Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами и меры профилактики», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема эпидемиологии – совершенствование эпидемиологического надзора и контроля одной из самых смертоносных и наиболее инвалидизирующих

инфекционных болезней: гнойных бактериальных менингитов, имеющая важное народно- хозяйственное значение.

Работа Королевой М.А. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. «Эпидемиология», а автор заслуживает присуждения искомой степени.

Заведующая кафедрой эпидемиологии и  
гигиены Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Пермский государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

Ирина Викторовна Фельдблюм

Адрес: 614990, Пермский край, г. Пермь  
Ул. Петропавловская, д.26  
Тел.: +7 (342) 218-16-68  
e-mail: epidperm@mail.ru

Подпись И.В. Фельдблюм удостоверяю

«

