

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
заслуженного деятеля науки Российской Федерации,
заведующей кафедрой эпидемиологии федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фельдблюм Ирины Викторовны на диссертационную работу
Соломай Татьяны Валерьевны на тему: «Инфекция, вызванная вирусом
Эпштейна-Барр: эпидемиология, диагностика, профилактика»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.2.2. Эпидемиология**

Актуальность данной диссертационной работы не вызывает сомнения. Инфекции, вызванные герпесвирусами человека, в настоящее время являются объектом активных междисциплинарных научных исследований, что обусловлено их высокой распространенностью, многообразием клинических проявлений, склонностью к хроническому рецидивирующему течению, отсутствием средств эффективной терапии и профилактики. Все перечисленное в полной мере относится к инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) – вирусом герпеса человека четвертого типа.

К настоящему моменту установлена роль ВЭБ в развитии целого ряда болезней (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и др.). Многообразие клинических проявлений, наличие стертых и бессимптомных форм ВЭБ-инфекции при отсутствии четких алгоритмов диагностики не позволяют в настоящий момент определить полный перечень обусловленных ВЭБ патологических состояний и их распространенность. Разнообразие механизмов передачи вируса, отсутствие данных о чувствительности патогена к средствам химической дезинфекции

создают дополнительные предпосылки для распространения возбудителя и ухудшения эпидемической ситуации.

Незаслуженно мало внимания уделялось данной инфекции и со стороны специалистов в области эпидемиологии: не установлены основные эпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции, отсутствует эффективный комплекс мероприятий по контролю инфекции, не разработана система эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией. Высокая распространенность ВЭБ среди населения с формированием патологических состояний и неизученность эпидемиологических аспектов данной проблемы и явились основанием для выполнения данного диссертационного исследования.

Вышеизложенное определило цель диссертационного исследования Соломай Татьяны Валерьевны – установить основные закономерности развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в Российской Федерации и Москве, и обосновать эпидемиологические подходы к разработке методов диагностики, профилактики и эпидемиологического надзора за данной инфекцией, что, безусловно, является своевременным и актуальным.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов определяется репрезентативным объемом исследованных материалов (анализ заболеваемости проведен на территории РФ за 13 лет, обследовано с использованием клинико-лабораторных методов 1763 пациента, проведено 9270 иммунологических, 1100 молекулярно-биологических исследований, опрошено более 1000 медицинских работников, проведен анализ информационной базы данных о 248530 обследованных лиц и др.), использованием адекватных методов статистической обработки и дизайном исследования, который, в полной мере, соответствует поставленной цели и задачам диссертационной работы.

Научная новизна диссертационного исследования Соломай Татьяны Валерьевны определяется получением новых знаний о проявлениях эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, мерах неспецифической профилактики и обосновании системы эпидемиологического надзора за данной инфекцией.

Автором впервые дана характеристика проявлений заболеваемости инфекционным мононуклеозом за 2010-2022 гг. на территории Российской Федерации - многолетняя и внутригодовая динамика, распределение по территории и структура с выделением групп риска.

Впервые предложен алгоритм диагностики ВЭБ-инфекции с использованием комплекса методов иммунологического и молекулярно-биологического тестирования и определены стандартные эпидемиологические определения случая для различных форм и стадий ВЭБ-инфекции.

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

Предложен комплекс неспецифической профилактики ВЭБ – инфекции, включая эпидемиологическую диагностику; эффективные в отношении ВЭБ средства химической дезинфекции; процедуры лейкофилтрации 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.

Разработана математическая модель прогнозирования эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, позволяющая определять прогнозные сценарии его

развития, как в исходных условиях, так и при внедрении дополнительных профилактических мероприятий, в том числе потенциальной вакцинации.

Обоснованы подходы к формированию системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией в Российской Федерации, включая мониторинг заболеваемости на основе технологий молекулярно-биологической и иммунологической диагностики; систему регистрации случаев первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции; предэпидемическую диагностику с определением предвестников эпидемического неблагополучия, классификацию очагов ВЭБ – инфекций, критерии постановки эпидемиологического диагноза, комплекс управленческих решений по реализации концепции профилактики.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования обусловлена получением убедительных доказательств 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.

Важное теоретическое значение имеют сформулированные автором 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 разработки средств 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.

Представленное в диссертационном исследовании Соломай Татьяны Валерьевны 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 возбудителя инфекции и обеспечить их своевременную изоляцию.

Введение обязательных методов патогенредукции и лейкофилтрации при заготовке донорской крови и ее компонентов, использование средств химической дезинфекции с установленной чувствительностью в отношении ВЭБ, предложенные автором позволят предотвратить передачу вируса и обеспечить эпидемиологическую безопасность в медицинских организациях.

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

Личный вклад автора заключается в анализе и систематизации современных отечественных и зарубежных научных публикаций по теме диссертационного исследования, обосновании актуальности исследования, формулировке цели и задач, выносимых на защиту положений, определении дизайна и этапов исследования, сборе, систематизации, статистической обработке и анализе материалов, написании текста и оформлении работы,

формулировке выводов и заключения, перспектив дальнейшей разработки темы.

При непосредственном участии автора проведены иммунологические и молекулярно-биологические исследования, разработана математическая модель эпидемического процесса ВЭБ-инфекции. По результатам отдельных фрагментов диссертации с участием автора подготовлены материалы для публикаций и практического внедрения результатов исследования.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертация включает введение, 7 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа изложена на 314 страницах машинописного текста, иллюстрирована 54 таблицами и 69 рисунками. Список литературы содержит 293 источника, из них отечественных – 120, иностранных – 173.

Во введении автором подробно описаны актуальность темы исследования, степень ее разработанности, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, внедрение результатов исследования, соответствие диссертации паспорту научной специальности, количество публикаций, характеристика структуры и объема диссертации.

Глава 1 «Обзор литературы» подготовлена в соответствии с целью диссертационного исследования и полностью отражает состояние научной проработки темы к моменту проведения исследования. Проведенный автором анализ научной литературы демонстрирует его глубокие знания по обсуждаемым в работе проблемам.

Глава 2 «Материалы и методы» содержит подробные данные о материалах, использованных автором при работе над диссертацией. В главе детально описаны методы исследования: эпидемиологический,

иммунологический, молекулярно-биологический, статистический, математическое моделирование. Обоснована необходимость и достаточность использования всех материалов и методов для получения достоверного результата.

Глава 3 «Заболеваемость инфекционным мононуклеозом» содержит результаты ретроспективного эпидемиологического анализа данных официальной статистики случаев инфекционного мононуклеоза в Российской Федерации и Москве, в ходе которого дана характеристика многолетней и внутригодовой динамики заболеваемости, выявлена выраженная неоднородность средних многолетних уровней заболеваемости между отдельными субъектами страны, значимое преобладание средних многолетних уровней заболеваемости среди детского населения над взрослым и городского над сельским.

Глава 4 «Сероэпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции в разных группах населения Москвы» посвящена анализу результатов исследования на наличие специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ и их роли в оценке эпидемического процесса. В ходе исследования автором установлено, что в эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции важное значение имеют больные с различной инфекционной и соматической патологией: COVID-19, псориазом, цереброваскулярной болезнью, острым тонзиллофарингитом. Так, у пациентов в возрасте 18 лет и старше с перечисленными состояниями частота обнаружения иммуноглобулинов, свидетельствующих о наличии первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции, достоверно превышала таковую среди условно здоровых лиц и медицинского персонала ($p < 0,05$). Частота выявления указанных маркеров у женщин детородного возраста была достоверно выше таковой у мужчин этой же возрастной группы ($p < 0,05$). Показано, что персонал медицинских организаций, также, как и условно здоровые индивидуумы, участвуют в эпидемическом процессе, преимущественно, как восприимчивый контингент – составляя группу риска инфицирования и

реактивации ВЭБ-инфекции. В ходе диссертационного исследования впервые были установлены истинные показатели превалентности серологических маркеров ВЭБ – инфекции: частота выявления IgG VCA среди разных групп взрослого населения г. Москвы составила 95,5% - 100%, а IgG EBNA – 89,1-96,8%.

Глава 5 «Ущерб, причиненный ВЭБ-инфекцией экономике Российской Федерации» посвящена оценке прямых медицинских расходов и не прямых экономических потерь, сопряженных с ВЭБ-инфекцией. Для этого автором выбраны патологические состояния (инфекционный мононуклеоз, инфекции верхних дыхательных путей, острый тонзиллофарингит) с установленной ролью ВЭБ в их формировании. Получены данные, что суммарный ущерб, причиненный экономике Российской Федерации ВЭБ-инфекцией в 2022 году, составил 146,51 млрд рублей и на 96,4% был обусловлен сопряженными с ВЭБ инфекциями верхних дыхательных путей.

Глава 6 «Концепция профилактики ВЭБ-инфекции» содержит приоритетные концептуальные решения по неспецифической профилактике ВЭБ-инфекции, основанные на результатах проведенного автором исследования. Определена роль выявления и изоляции источников ВЭБ-инфекции, установлены группы лиц, в которых выявление больных первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией должно стать приоритетным, предложены сроки и кратность их обследования.

На основе проведенных лабораторных исследований автором обоснованы мероприятия, направленные на механизм и пути передачи инфекции: применение методов лейкофильтрации и патогенредукции компонентов донорской крови, а также средств химической дезинфекции с установленной к ним чувствительностью ВЭБ.

Отсутствие на современном этапе зарегистрированных вакцин против ВЭБ-инфекции не позволяет осуществлять ее специфическую профилактику. Поскольку работы по разработке таких вакцин ведутся за рубежом, автором

диссертационного исследования проведена оценка вариабельности гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350 ВЭБ, используемого в качестве основного антигена. Результаты данного исследования выявили наличие большого числа уникальных мутаций, что может привести к неэффективности потенциальной вакцинации зарубежными препаратами. На основании полученных данных автор обосновывает необходимость разработки отечественных препаратов для специфической иммунопрофилактики. Кроме того, в данной главе приводятся результаты математического моделирования с параметрами оценки развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в условиях применения потенциальной вакцинации, что позволило определить наиболее оптимальные контингенты для ее проведения.

Глава 7 «Научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией» содержит аналитическую оценку полученных результатов применительно к разработке системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией. Автором подробно описаны подходы к формированию информационной подсистемы эпидемиологического надзора, предложено стандартное определение случая ВЭБ-инфекции с учетом ее отдельных форм, сформирован алгоритм лабораторной диагностики, определена роль эпидемиологического, иммунологического, молекулярно-биологического мониторинга в сборе информации о детерминантах эпидемического процесса при данной инфекции. Большой объем исследований, проведенных в рамках диссертационной работы, позволяет заложить основу для дальнейших наблюдений и является их фундаментом.

В рамках обоснования основных положений диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за ВЭБ – инфекцией в диссертационном исследовании сформулирован перечень основных предвестников эпидемического неблагополучия, дана классификация очагов ВЭБ - инфекции с учетом их эпидемиологической значимости, определены критерии постановки эпидемиологического диагноза.

Для формирования управленческой подсистемы эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией автором предложен механизм управления эпидемическим процессом, основанный на комплексе профилактических и противоэпидемических мероприятий, исходя из положений законодательных и нормативных правовых актов, определен административный ресурс для реализации мер управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции.

В заключении диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов, которые всесторонне сопоставлены с данными отечественной и зарубежной научной литературы.

На основании полученных результатов автором сформулировано 10 выводов, представлены практические рекомендации и перспективы разработки темы. Выводы соответствуют цели и задачам работы, полностью их раскрывают и отражают содержание диссертационного исследования.

Апробация результатов. Результаты исследования подвергались экспертизе и были апробированы при публикации в научных рецензируемых изданиях и обсуждении на 19 международных и всероссийских конференциях. Всего по результатам исследования опубликовано 38 печатных работ, из которых 26 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций по специальности 3.2.2. Эпидемиология. 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».

По результатам исследования разработаны три методических и одни практические рекомендации. Изданные учебное пособие и сборник учебных ситуационных задач используются в рамках программ дополнительного профессионального образования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и

Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат всецело отражает содержание диссертационной работы и раскрывает все ее разделы, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Вопросы

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, можно ли экстраполировать Ваши данные о распространенности ВЭБ-инфекции среди населения Москвы на РФ в целом? Каковы в настоящий момент, по результатам проведенного исследования, расхождения между регистрируемой и фактической заболеваемостью населения?
2. Вы разработали стандартное эпидемиологическое определение случая ВЭБ-инфекции для различных форм и стадий заболевания, как и где на Ваш взгляд могут быть использованы данные стандарты?
3. Каковы перспективы разработки отечественных вакцин против ВЭБ-инфекции и доведены ли до разработчиков установленные Вами особенности проникновения вирусов ЭБ в клетку, и каковы эти особенности?

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 содержится решение научной проблемы по установлению закономерностей развития эпидемического процесса, разработке методов диагностики, а также систем эпидемиологического надзора и контроля за ВЭБ - инфекцией в Российской

Федерации, что имеет важное социально-экономическое и 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 п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (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 №662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

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

И.В. Фельдблум

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Фельдблум Ирины Викторовны заверяю:

«17» апреля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Тел. +7 (342) 217-21-20, факс +7 (342) 217-20-21
E-mail: psmu@psma.ru, Веб-сайт: <https://psma.ru>

