

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Башкиной Ольги Александровны
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 диссертационной работы

Инфекции, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae*, играют значимую роль в формировании инфекционной патологии и представляют интерес для широкого круга специалистов. В последние годы в России и за рубежом активно исследуются факторы, влияющие на варианты клинического течения герпесвирусных инфекций, особенности иммунного ответа больных, ведется поиск эффективных средств лечения и предотвращения распространения инфекции у восприимчивых лиц. В то же время, эпидемиологические особенности данной группы инфекций, в том числе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), остаются не изученными. Значительный интерес представляют клинико-эпидемиологические и клинико-иммунологические исследования, основанные на полногеномной верификации возбудителя и особенностях специфического иммунного ответа, что в перспективе может сформировать базис для разработки специфической иммунопрофилактики.

К моменту проведения диссертационного исследования Соломай Т.В. было известно, что ВЭБ является основным этиологическим агентом инфекционного мононуклеоза, с течением ВЭБ-инфекции связывают развитие ряда онкологических (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома) и аутоиммунных (ревматоидный артрит) заболеваний, определена тропность вируса к определенным клеткам организма, изучен его жизненный цикл. Однако эпидемиологические закономерности ВЭБ-инфекции не установлены. Отсутствие данных о заболеваемости и распространенности, группах и

территориях риска не позволяет разработать и внедрить адекватные профилактические меры, которые были бы способны оказать влияние на интенсивность эпидемического процесса.

Таким образом, диссертационное исследование Соломай Т.В., целью которого 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, является актуальным и своевременным.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и основных положений, выносимых на защиту, определяется большим объемом выполненных исследований, репрезентативностью выборочных данных, использованием современных адекватных методов исследования и статистической обработки. Положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации отражают основные теоретические и практические результаты, полученные автором в ходе исследования.

Научная новизна выполненной работы

Автором 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 и цереброваскулярной болезни у взрослых, что открывает новое направление исследования патогенетической значимости ВЭБ-инфекции при различной инфекционной и соматической патологии.

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 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.

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 выполненной работы

В результате проведенного 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.

Автором 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 Соломай Т.В. 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.

Личный вклад автора

Автором лично обоснована актуальность темы, сформулированы цель, задачи и положения диссертационного исследования, осуществлен сбор материалов, определены методы и дизайн исследования, проведено планирование этапов работы, проанализированы российские и зарубежные источники литературы, выполнены эпидемиологические и математико-статистические исследования, проведены систематизация и анализ результатов, сделаны выводы и заключения, сформулированы перспективы разработки темы. При непосредственном участии автора выполнены иммунологические и молекулярно-биологические исследования, разработана математическая модель эпидемического процесса ВЭБ-инфекции. Автором самостоятельно и в соавторстве оформлены патенты и подготовлены материалы для публикаций и практического внедрения результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По цели, задачам, методическому подходу и полученным результатам диссертационное исследование Соломай Т.В. соответствует паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология по направлениям исследований согласно пунктам 2, 4, 5 и 6.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертационное исследование включает в себя 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.

Введение диссертации посвящено описанию актуальности проблемы, степени разработанности темы исследования. В данном разделе сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Автор указывает личный вклад в проведение исследования, приводит сведения о внедрении его результатов. Содержание раздела структурировано, содержит исчерпывающую информацию, оформлено в соответствии с требованиями ГОСТ.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящена анализу данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам этиологии и патогенеза, диагностики, эпидемиологии и профилактики ВЭБ-инфекции. В обзоре приводятся сведения из основополагающих научных работ, опубликованных в последние годы, которые полностью характеризуют состояние исследуемой проблемы. Показано, что преобладающее большинство публикаций имеет клиническую и иммунологическую направленность. Работы, касающиеся системного изучения эпидемиологических особенностей ВЭБ - инфекции, единичны и не позволяют обосновать необходимость осуществления эпидемиологического надзора за

данной инфекцией и разработать комплекс мер профилактики. Выполненный анализ литературных данных демонстрирует глубокие знания автора по теме работы и подтверждает необходимость и своевременность проведения диссертационного исследования Соломай Т.В.

Глава 2 «Материалы и методы» характеризует спектр данных, использованных автором для проведения исследования, обоснование их репрезентативности, а также описание методов (эпидемиологический, иммунологический, молекулярно-биологический, статистический, математическое моделирование), использованных для решения поставленных задач и достижения цели исследования.

В Главе 3 «Заболеваемость инфекционным мононуклеозом» приводятся результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации и Москве, в ходе которого установлено, что на фоне общей тенденции к росту заболеваемости инфекционным мононуклеозом в стране 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, имеет место выраженная неоднородность средних многолетних уровней заболеваемости между отдельными субъектами страны, обусловленная, в первую очередь, отсутствием единых подходов к постановке диагноза.

Глава 4 «Сероэпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции в разных группах населения Москвы» позволяет расширить представление об эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции, которые не могут быть основаны только на данных о заболеваемости одной из ее клинических форм – инфекционного мононуклеоза. Анализ показателей выявления специфических иммуноглобулинов к основным белкам ВЭБ позволил автору выявить группы лиц, у которых достоверно чаще обнаруживаются маркеры первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции, к которым относятся больные COVID-19, псориазом, цереброваскулярной болезнью, острым тонзиллофарингитом.

Автором показано, что лица в возрасте 18 лет и старше активно вовлекаются в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции благодаря развитию у них реактивации, которая в большинстве случаев остается не идентифицированной и маскируется под симптомы других болезней. Проведенные сероэпидемиологические исследования также позволили определить распространенность ВЭБ среди жителей Москвы, которая среди лиц старше 18 лет превысила 95,5%.

В Главе 5 «Ущерб, причиненный ВЭБ-инфекцией экономике Российской Федерации» для оценки обусловленных ВЭБ-инфекцией прямых и косвенных экономических потерь автор использует данные об инфекционном мононуклеозе, инфекциях верхних дыхательных путей, остром тонзиллофарингите, так как именно для этих патологических состояний определена роль ВЭБ в их развитии. Используемый автором методический подход позволил определить, что экономические потери государства, обусловленные ВЭБ-инфекцией, составили в 2022 году 146,51 млрд рублей. Полученные данные характеризуют высокую социально-экономическую значимость исследуемой инфекции и подтверждают актуальность разработки действенных мер ее профилактики.

В Главе 6 «Концепция профилактики ВЭБ-инфекции» опираясь на результаты, изложенные в предыдущих главах, автор последовательно обосновывает меры неспецифической профилактики ВЭБ-инфекции, в перечень которых входят выявление и изоляция источников инфекции, меры по прерыванию механизма передачи. Автором показано, что выявление лиц с первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией необходимо проводить в определенных в ходе исследования группах риска, перечень которых может быть расширен при получении новых данных о частоте выявления специфических маркеров ВЭБ. Важными в организации профилактических мероприятий представляются результаты описанного в настоящей главе эксперимента по определению чувствительности ВЭБ к средствам химической дезинфекции,

данные об обосновании необходимости использования методов лейкофльтрации и патогенредукции компонентов донорской крови.

Несмотря на то, что средства специфической профилактики ВЭБ-инфекции на настоящий момент отсутствуют, автором проведено обоснование возможности применения в нашей стране кандидатных вакцинных препаратов, разрабатываемых за рубежом и основанных на использовании поверхностного гликопротеина gp350. Результаты оценки вариабельности данного гликопротеина, проведенные в ходе диссертационного исследования Соломай Т.В., показали, что ВЭБ, выделенный от россиян, существенно отличается от эталонного образца, используемого для разработки вакцин за рубежом, что может привести к неэффективности потенциальной вакцинации такими препаратами. Так как появление вакцинных препаратов потребует разработки подходов их внедрения, автор с использованием разработанной математической модели эпидемического процесса ВЭБ-инфекции обосновывает оптимальные возрастно-половые группы лиц, подлежащих иммунизации, которыми должны стать дети 1 года и женщины в возрасте 18-39 лет.

Глава 7 «Научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией» посвящена разработке системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией в нашей стране, основу которой должен составлять мониторинг (эпидемиологический, иммунологический, молекулярно-биологический). Автором обоснована необходимость регистрации и статистического учета случаев первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции, для корректного выявления которых сформулировано стандартное эпидемиологическое определение случая ВЭБ-инфекции и разработан алгоритм лабораторной диагностики. Проведенные в ходе диссертационного исследования иммунологические и молекулярно-биологические исследования предложены в качестве основы мониторинга. Автором сформулирован перечень основных предвестников эпидемического неблагополучия, дана классификация очагов ВЭБ - инфекции с учетом их

эпидемической значимости, определены критерии формулировки эпидемиологического диагноза, предложен алгоритм управления эпидемическим процессом, основанный на комплексе профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Заключение посвящено обсуждению полученных результатов, их сопоставлению с данными научной литературы.

Сформулированные автором выводы логично вытекают из содержания диссертации, в полной мере отражают полученные результаты, раскрывают цель и задачи исследования.

Апробация результатов

По результатам исследований автором 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».

Материалы диссертации обсуждены на 19 научных конференциях международного и федерального уровня.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основное содержание всех разделов диссертационной работы, хорошо структурирован, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Вопросы

Отмечая положительную оценку работы и отсутствие замечаний к ее содержанию и оформлению, хотелось бы в порядке дискуссии получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем обусловлены особенности распространения ВЭБ, выявленные Вами при секвенировании последовательностей гена, кодирующего поверхностный гликопротеид gp350, и штамма В95-8?

2. В ходе проведенного исследования Вами установлена высокая частота обнаружения серологических маркеров реактивации ВЭБ-инфекции у больных с заболеваниями различного этиопатогенеза (атопическими, соматическими и инфекционными заболеваниями), наиболее значимая у пациентов с COVID-19 (до 80%). По Вашему мнению, какие механизмы патогенеза могут быть задействованы в генезе столь разных заболеваний?

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 актуальной научной проблемы по установлению закономерностей развития эпидемического процесса, разработке системы эпидемиологического надзора, диагностики и комплекса профилактических мероприятий ВЭБ - инфекции в Российской Федерации, что имеет важное социально-экономическое и хозяйственное значение.

По своей актуальности, научной новизне, объёму проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 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.

04.05.2025г.

Официальный оппонент:

И.о. проректора по международной деятельности,
заведующий кафедрой факультетской педиатрии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Астраханский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Башкина Ольга Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Башкиной О.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Кантемирова Бэла Исмаиловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

Тел. +7(8512) 66-94-78; e-mail: bashkina1@mail.ru