

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертационную работу Ковалева Евгения Владимировича
на тему «Эпидемиологические аспекты неполиомиелитной
энтеровирусной инфекции в Ростовской области»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.2.2. «Эпидемиология»

Актуальность темы диссертационного исследования

Энтеровирусные (неполио) инфекции (ЭВИ) широко распространены во всем мире. За последние десятилетия во многих странах были зарегистрированы крупномасштабные вспышки ЭВИ. Эндемичными территориями с высокой заболеваемостью ЭВИ являются страны Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР), с которыми в последние годы существенно расширились торгово-экономические связи. Эпидемический процесс ЭВИ проявляется спорадической заболеваемостью, сезонными и периодическими эпидемическими подъемами заболеваемости, а также эпидемической заболеваемостью с регистрацией групповых случаев, в том числе среди организованных коллективов. Разнообразие клинических симптомов болезни различной степени тяжести, риск появления и широкого распространения среди населения эпидемических вариантов неполиомиелитных энтеровирусов, отсутствие этиотропного лечения и специфической профилактики ЭВИ определяют актуальность исследований, направленных на изучение молекулярно-эпидемиологических аспектов данной инфекции. Энтеровирусной (неполио) инфекции свойственны значительные различия показателей заболеваемости в субъектах Российской Федерации, что может быть связано с сочетанием таких факторов, как климат, спектр циркулирующих неполиомиелитных энтеровирусов, качество организации эпидемиологического надзора, уровень диагностики и другие. В последние годы отмечается увеличение доступности применения методов молекулярной генетики, что значительно повышает точность идентификации возбудителя. В нашей стране слежение за циркулирующей неполиомиелитных энтеровирусов является неотъемлемой частью эпидемиологического надзора за ЭВИ. Принимая во внимание высокую генетическую изменчивость неполиомиелитных энтеровирусов, создаются дополнительные риски возникновения высоковирулентных штаммов, способных реализовать свой инфекционный потенциал, приводя к масштабным вспышкам заболеваний.

Поддержанию эпидемического процесса ЭВИ способствуют определенные социально-экономические, демографические и экологические факторы. Детальное изучение характеристик эпидемического процесса ЭВИ

в субъектах Российской Федерации, граничащих с эпидемиологически неблагополучными территориями, является стратегически важным научным направлением в современных реалиях. Модернизация системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора за ЭВИ будет способствовать снижению рисков для распространения неполиомиелитных энтеровирусов, предупреждению развития тяжелых форм инфекции и формирования очагов с множественными случаями заболеваний.

В связи с этим диссертационное исследование Ковалева Евгения Владимировича, посвященное изучению эпидемиологических аспектов ЭВИ в Ростовской области и основанной на них научных подходов к совершенствованию эпидемиологического надзора за данным заболеванием, является актуальным и своевременным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа проведена в период 2013–2022 гг. на базе ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора. Все исследования осуществлялись на современном лабораторном оборудовании, прошедшем метрологическую поверку.

Диссертационное исследование Ковалева Е.В. спланировано в соответствии с целью исследования. Методология исследования базировалась на общих познавательных-оценочных принципах и включала 2 этапа - научно-теоретический и практический. Для оценки эпидемиологической ситуации по ЭВИ в Ростовской области автором был проведен ретроспективный (на протяжении длительного периода, начиная с 2006 года) и проспективный анализ с использованием комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов в период эпидемической вспышки данного заболевания в 2013 году, а также в последующие годы (2014–2022 гг.). Объектами исследования являлись пациенты различными формами ЭВИ, контактные лица, условно здоровое население, пробы объектов внешней среды. При анализе полученных данных учитывались социально-экономические и природно-климатические особенности Ростовской области.

Достоверность результатов определяется длительностью наблюдения – 2006–2022 гг., большим объемом материалов и применением для решения поставленных задач широкого спектра методов исследований (эпидемиологического; микробиологического; масс-спектрометрического; молекулярно-биологического: ПЦР, секвенирования, филогенетического анализа; и статистического). Для эпидемиологического исследования

использованы данные государственных докладов, форм статистического наблюдения, карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания, актов эпидемиологического расследования очага инфекционной (паразитарной) болезни с установлением причинно-следственной связи, медицинских карт стационарных и амбулаторных больных ЭВИ (всего 1077 документов). На наличие неполиомиелитных энтеровирусов обследовано за период с 2006 по 2022 годы 17140 человек и исследовано 3230 проб объектов внешней среды. Для определения генотипа с последующим филогенетическим анализом секвенировано 142 штамма неполиомиелитных энтеровирусов. С использованием микробиологического и масс-спектрометрического методов обследованы 35 человек. Экспериментальное исследование по оценке эффективности разработанного автором двухкомпонентного набора деконтаминационных растворов («ДКР-1» и «ДКР-2»), предназначенного для обработки материалов, рабочих поверхностей и лабораторного оборудования, было проведено на основании исследования проб биологического материала от 33 больных ЭВИ.

Работа выполнена в рамках трех отраслевых программ Роспотребнадзора: «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации» (2011–2015 гг., ИКРБС № АААА–Б17–217031650059-9), «Проблемно-ориентированные прикладные научные исследования в области надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» (2016–2020 гг., Рег. № АААА-А16-116053150086–4) и «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней» (2021–2025 гг., Рег. № 121032300204–0).

Полученные данные корректно интерпретированы и статистически обработаны с использованием современных методов статистической обработки, включая сложное математическое моделирование. Основные научные положения диссертации прошли экспертизу при опубликовании в виде статей в изданиях, рекомендованных ВАК, были доложены и обсуждены на научных конференциях и совещаниях, в том числе с международным участием с 2014 по 2023 гг.

Научная новизна и достоверность полученных результатов

По результатам исследования получены новые актуальные данные о тенденциях и особенностях эпидемического процесса ЭВИ в Ростовской области.

В исследовании определена важная роль активной миграции населения и природно-климатических факторов в развитии эпидемического процесса ЭВИ в Ростовской области. Автором диссертационного исследования впервые изучен спектр генетических вариантов неполиомиелитных энтеровирусов и определена периодичность их циркуляции на территории Ростовской области в течение длительного периода (2006–2022 гг.).

Разработан и подкреплён патентом способ удаления РНК неполиомиелитных энтеровирусов в биологическом материале с помощью деконтаминационных растворов и дано научное обоснование применения «ДКР-1» и «ДКР-2» с целью неспецифической профилактики неполиомиелитной ЭВИ. Подтверждена высокая эффективность деконтаминационных растворов по сравнению с коммерческими дезинфицирующими средствами.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполнения работы Ковалева Е.В. получен ряд фундаментальных результатов теоретического характера, описывающих качественные и количественные проявления эпидемического процесса ЭВИ, а также закономерности генетической структуры циркуляции энтеровирусов в Ростовской области. В частности, автором доказано, что эпидемическая обстановка по ЭВИ в Ростовской области обусловлена генетическими характеристиками возбудителя. При проведении эпидемиологического расследования случаев заражения неполиомиелитной ЭВИ и установления эпидемиологической связи между ними показана необходимость обязательного применения филогенетического анализа.

Практическая ценность работы определяется тем, что на основании полученных результатов диссертационного исследования автором предложены способы, повышающие эффективность надзора за ЭВИ. Использование современных молекулярно-генетических методов (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ) способствовало принятию своевременных управленческих решений, адекватных по характеру и объёму противоэпидемических (профилактических) мероприятий для быстрой локализации очагов инфекции в Ростовской области и позволило разработать предложения по оптимизации эпидемиологического надзора за ЭВИ. Автором предложен новый способ уничтожения РНК энтеровируса в биологическом материале для неспецифической профилактики ЭВИ. Доказана высокая вирулицидная эффективность деконтаминационных растворов («ДКР-1» и «ДКР-2») и рекомендовано их использование в лабораториях медицинских организаций.

Несомненным практическим аспектом работы является включение материалов диссертационной работы в действующие нормативные документы федерального уровня: СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» в разделе «Критерии введения дополнительных профилактических мероприятий» (п.2611 «Появление в структуре циркулирующих НПЭВ новых серовариантов с высоким эпидемическим потенциалом, ранее не встречавшихся на данной территории»).

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России для подготовки студентов и ординаторов медико-профилактического факультета (г. Ростов-на-Дону, акт внедрения от 15.03.2023 г.) и кафедры эпидемиологии, гигиены и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия» Минобрнауки России (г. Черкесск, акт внедрения от 10.03.2023 г.).

Личный вклад автора

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах выполнения диссертации и включало определение цели, задач, объектов и методов исследования, разработку дизайна, анализ данных отечественной и зарубежной литературы, практическую реализацию исследования (организация и контроль забора биологического материала и проб объектов внешней среды, анализ заболеваемости неполиомиелитной ЭВИ в Ростовской области в период 2006–2022 гг., статистическая обработка полученных данных), анализ и обобщение полученных результатов. Основные положения диссертации, научные выводы и практические рекомендации сформулированы Ковалевым Е.В. лично.

Публикации и апробация результатов диссертации

Все изложенные в диссертации результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях. По материалам диссертации подготовлены 22 печатные работы, из них 8 статей, включая 4 публикации в периодических изданиях, рекомендованных ВАК из «Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальности 3.2.2. «Эпидемиология» (медицинские науки) и 1 статью в зарубежном издании, 1 патент на изобретение РФ № 2810593, 12 публикаций в сборниках и материалах конференций, 1 коллективная монография

«Энтеровирусная инфекция в южных субъектах Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, клиника, профилактика)», 2016 г.

Структура и содержание работы

Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования и их обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и список литературы. Диссертация изложена на 247 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы и 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, библиографического указателя и 8-ми приложений. Список цитируемой литературы включает 286 источников, из них 188 - отечественных и 98 - зарубежных. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 39 рисунками.

В разделе «Введение» автор дает обоснование темы представленной на рассмотрение работы, обозначает цель и задачи исследования, определяет новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, формулирует выносимые на защиту положения, описывает методологию исследования, личный вклад, приводит сведения о публикациях и апробации на конференциях.

В главе «Современные представления о проявлениях эпидемического процесса неполиомиелитной энтеровирусной инфекции и основных его тенденциях (обзор литературы)» автор приводит достаточно современные данные по изучаемой проблеме, используя, в том числе в качестве источников работы, опубликованные в 2021, 2022 и 2023 гг. В главе представлена информация о современной таксономии и структуре энтеровирусов, обсуждаются вопросы факторов, оказывающих влияние на распространение неполиомиелитной энтеровирусной инфекции. Автор детально изучил порядок организации и осуществления эпидемиологического надзора за неполиомиелитной энтеровирусной инфекцией, обозначил решенные и нерешенные проблемы.

В главе «Материалы и методы» автором представлен дизайн исследования, определены объекты исследования. Сбор материала и наблюдения проводились на территории Ростовской области в период 2006–2022 г. При этом анализ эпидемической ситуации по ЭВИ и реализация поставленных задач осуществлялись в разные периоды: 2006–2012 гг. – до эпидемического подъема заболеваемости данной инфекцией в 2013 году; отдельно 2013 г. и 2014–2022 гг. В диссертационной работе Ковалева Е.В. использованы современные методы: эпидемиологический, молекулярно-биологический (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ), микробиологический, масс-спектрометрического анализа с применением

MALDI-TOF MS, статистический с использованием стандартного программного обеспечения.

Результаты собственных исследований состоят из нескольких глав, логично связанных по смыслу между собой и соответствующих поставленным задачам.

В главе 3 «Эпидемиологическая ситуация по неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области в период 2006–2022 гг.» подробно описаны результаты анализа динамики заболеваемости ЭВИ в Ростовской области за многолетний период (2006–2022 гг.). Показано, что колебания заболеваемости ЭВИ на изучаемой территории были волнообразными и характеризовались определенной цикличностью с периодами снижения и подъема, связанными со сменой циркулирующих генетических разновидностей возбудителя. По результатам молекулярно-генетических исследований проб биологического материала от больных, вирусоносителей и из окружающей среды в Ростовской области в 2006–2022 гг. определялись неполиомиелитные энтеровирусы 30 типов. В период наблюдения 2006–2012 гг. в структуре неполиомиелитных энтеровирусов преобладали вирусы ЕСНО (30, 6, 7); в период эпидемического подъема заболеваемости ЭВИ в 2013 г. – ЭВ А71, а в период 2014–2022 гг. Коксаки А (А6), Коксаки В (В5) и ЕСНО (30, 11). Мониторинг циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов в объектах окружающей среды (сточные воды) свидетельствовал о том, что в изучаемый период их спектр был разнообразен и менялся практически ежегодно. Автором определена важная роль активной миграции населения и природно-климатических факторов в развитии эпидемического процесса неполиомиелитной ЭВИ в Ростовской области.

В главе 4 диссертации «Особенности эпидемического процесса неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области в 2013 году» представлены результаты анализа вспышки неполиомиелитной ЭВИ в Ростовской области в 2013 году. Автором подробно изучены условия формирования вспышки и определены ведущие факторы, способствующие резкому увеличению числа заболевших. Доказано, что осложнение эпидемиологической ситуации по неполиомиелитной ЭВИ в Ростовской области в 2013 г. связано с циркуляцией нового высокопатогенного ЭВ А71 типа, который ранее не встречался на юге России, что определило его высокое эпидемическое значение и послужило фактором широкого распространения.

Одной из задач диссертационного исследования являлось проведение экспериментального исследования для научного обоснования влияния,

разработанного автором 2-компонентного набора деконтаминационных растворов, на деградацию генетического материала возбудителя ЭВИ и оценка его эффективности как средства неспецифической профилактики данного заболевания. В главе 5 «Научно-обоснованные подходы к совершенствованию эпидемиологического надзора за энтеровирусной (неполио) инфекцией и организационно-методическому сопровождению противоэпидемических (профилактических) мероприятий» представлены результаты этого исследования. Высокая вирулицидная активность деконтаминационных растворов «ДКР-1,2» в отношении *H. enterovirus* подтверждена полученным патентом РФ на изобретение № 2810593 «Способ удаления РНК энтеровируса в биологическом материале с помощью деконтаминационных растворов» (от 27.12.2023г.). Результаты исследования по изучению эпидемиологических аспектов ЭВИ в Ростовской области легли в основу разработанных диссертантом Блок-модуля «Организация противоэпидемических и профилактических мероприятий при sporadicческой заболеваемости и групповых вспышках ЭВИ в Ростовской области» и алгоритма взаимодействия медицинских организаций с органами и учреждениями Роспотребнадзора в Ростовской области.

В заключении представлен подробный анализ результатов собственного исследования и подводятся его основные итоги.

По результатам работы сформулированы выводы, которые отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные результаты и содержание диссертации. Диссертация и автореферат оформлены согласно требованиям ГОСТ 7.0.11-2011.

Соответствие специальности

Объект изучения, поставленная цель и задачи исследования, применяемые методы и экспериментальные подходы, результаты, выводы и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют паспорту специальности 3.2.2. – Эпидемиология, в частности пунктам 2, 4, 5, 6, 7.

Вопросы и замечания по диссертационной работе

Диссертационная работа представляет законченное самостоятельное исследование и вносит значительный вклад в изучение эпидемиологических аспектов энтеровирусной инфекции. Рецензируемая диссертация написана понятно, хорошим языком, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Некоторые стилистические неточности не умаляют

значения работы. Принципиальных замечаний по тексту автореферата и диссертации не имею.

Вопросы уточняющего характера:

1. Какие же все-таки механизмы и пути передачи неполиомиелитных энтеровирусов типичны для Ростовской области с учетом соотношения выделенных из объектов окружающей среды и биологического материала серотипов вируса. Отличаются ли они от других регионов России и мира? С чем это связано? Есть ли какие-либо изменения во втором звене эпидемического процесса на территории Ростовской области за периоды наблюдения?
2. Какие еще факторы риска роста заболеваемости ЭВИ, помимо появления в циркуляции нового штамма А 71, миграционных процессов и изменения климатических условий, Вами статистически оценивались?
3. Как Вы объясните сохраняющийся эпидемический потенциал вируса ЕСНО 30 в Ростовской области во все годы наблюдения, исключая 2013 год?

Вопросы не носят принципиального характера, не снижают научной и практической ценности выполненных исследований и не вызывают сомнений в достоверности и значимости основных положений и выводов диссертации.

Заключение

Диссертация Ковалева Евгения Владимировича является законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему, в которой в результате выполненных автором исследований, решена научная задача по совершенствованию системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при энтеровирусной (неполио) инфекции на основе изучения проявлений эпидемического процесса в Ростовской области. Полученные результаты обладают высокой теоретической и практической ценностью, имеющей существенное значение для эпидемиологии. По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости полученных результатов и положений работа полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа на тему: «Эпидемиологические аспекты неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области» отвечает требованиям ВАК,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ковалев Евгений Владимирович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. – Эпидемиология (медицинские науки).

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), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.006.01.

Официальный оппонент

Профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Жукова Л. И.

«12» марта 2025 г.

Подпись официального оппонента Жуковой Л. И. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«12» марта 2025 г.

Ковалев Е. А.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 350063, Российская Федерация, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4; телефон +7 (861) 255-26-40, официальный сайт [https:// www.ksma.ru](https://www.ksma.ru); e-mail: kafinfec@mail.ru