

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Дальневосточный  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
Член-корреспондент РАН, доктор  
медицинских наук

  
К.В. Жмеренецкий  
2025 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Ковалёва Евгения Владимировича на тему: «Эпидемиологические аспекты неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. - Эпидемиология

#### Актуальность темы диссертационного исследования

Для населения всех стран мира, включая Россию, представляют серьезную опасность в настоящее время вирусные инфекции, среди которых особое место занимает неполиомиелитная энтеровирусная инфекция (НПЭВИ). Связано это с повсеместным распространением НПЭВИ, обилием генотипов возбудителя, его пантропизмом, многообразием клинических вариантов с поражением различных органов и систем, широким носительством, высокой восприимчивостью к инфекции, главным образом, детского населения.

Эндемичными территориями с высокой заболеваемостью НПЭВИ являются страны Азиатско-Тихоокеанского региона, с которыми Россию связывают торгово-экономические отношения, что способствует увеличению международного пассажиропотока и риску заноса в нашу страну новых, ранее не циркулировавших в ней, штаммов НПЭВ.

На территории России обнаружена циркуляция не менее 53-х типов НПЭВ, среди которых эпидемическое значение имеют возбудители

экзантемных форм заболевания (Коксаки А6, А10, А16, ЭВ А71), асептического менингита (ЕСНО 30, 6; Коксаки В5) и миокардита (Коксаки В3). Частота обнаружения НПЭВ в субъектах Российской Федерации характеризуется неравномерностью распределения и сезонными подъемами. Смена циркулирующих штаммов оказывает существенное влияние на уровень заболеваемости НПЭВИ. Так, появлением нового высокопатогенного штамма ЭВ А71 типа были обусловлены вспышки НПЭВИ в 2013 году на ряде территорий России, в том числе и крупномасштабная вспышка заболевания в Ростовской области в июне 2013 г. среди детского населения с числом заболевших более 600 человек и одним летальным исходом.

Многочисленность генетических вариантов возбудителя НПЭВИ, разнообразие путей и факторов их передачи, тяжесть течения и наличие осложнений, приводящих в ряде случаев к летальному исходу, отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для специфической профилактики указывают на необходимость совершенствования системы эпиднадзора за данной инфекцией с учетом региональных природно-климатических особенностей, а также социальных условий жизни и деятельности населения. Важность осуществления геномного эпидемиологического надзора на определенных территориях обусловлена и активизацией на территории России в последние годы миграционных процессов, в том числе в период вооруженных конфликтов. Эпидемиологический надзор за НПЭВИ имеет особое значение в постсертификационный период полиомиелита.

В связи с этим, настоящее исследование, целью которого является изучение эпидемиологических аспектов неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области и разработка научно-обоснованных подходов к совершенствованию эпидемиологического надзора за данным заболеванием, является весьма актуальным.

### **Новизна, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Ковалева Е.В. представлены результаты, отвечающие критериям научной новизны. Автором впервые определены особенности эпидемиологии НПЭВИ на территории Ростовской области за 17-летний период (2006-2022гг.): периодичность подъемов заболеваемости, смещение начала сезонного подъема заболеваемости на май-июнь, активное вовлечение в эпидемический процесс детей в возрасте от 3 до 6 лет, высокая доля энтеровирусного менингита в структуре клинических форм НПЭВИ, широкий спектр и смена пейзажа генотипов возбудителя заболевания в различные периоды наблюдения.

Впервые изучен спектр генетических вариантов неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) и выявлена периодичность их циркуляции на территории Ростовской области в течение длительного периода исследования

с определением доминирующих геновариантов в периоды 2006-2012гг. и 2014-2022гг. Установлено, что рост заболеваемости НПЭВИ в 2013 г. обусловлен появлением нового, ранее не регистрировавшегося на территории Ростовской области, штамма энтеровируса А 71 типа «китайского» происхождения. Оценена его эпидемическая значимость и риск дальнейшего распространения.

Доказана важная роль активной миграции населения и расширения торгово-экономических связей со странами Азиатско-Тихоокеанского региона в возникновении эпидемической вспышки НПЭВИ в Ростовской области в 2013 г.

Разработаны деконтаминационные растворы («ДКР-1» и «ДКР-2») и дано научное обоснование их применения с целью неспецифической профилактики НПЭВИ. Разработка защищена патентом на изобретение (патент № 2810593 от 27.12.2023г.)

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Оптимизация эпидемиологического надзора за НПЭВИ с использованием современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ) способствовала принятию своевременных управленческих решений по характеру и объему противоэпидемических (профилактических) мероприятий для быстрой локализации очагов инфекции в Ростовской области и снижению уровня заболеваемости с 14,6 в 2013 г. до 0,6 на 100 тыс. населения в 2022 г.

Своевременная этиологическая расшифровка крупномасштабной вспышки НПЭВИ в Ростовской области в 2013 г., причиной которой послужил высокопатогенный энтеровирус А 71 типа с высоким эпидемическим потенциалом, позволила определить комплекс адекватных лечебных и профилактических мероприятий.

Результаты диссертационного исследования учтены при разработке 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 и основные положения диссертации использованы при составлении и реализации:

- Плана оперативных мероприятий, утвержденного 04.06.2013 г. Главным государственным санитарным врачом по Ростовской области;
- Постановления Главного государственного санитарного врача по Ростовской области от 02.08.2013 г. № 5 «О дополнительных мерах по профилактике энтеровирусной инфекции»;

- Планов «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции в Ростовской области на 2012-2014гг., 2015-2020 гг. и далее до 2027 г. и других документов.

Результаты исследования также использованы при подготовке монографии «Энтеровирусная инфекция в южных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, диагностика, клиника, профилактика» под редакцией академика РАН, д.м.н., профессора Г.Г. Онищенко — Ростов-на-Дону, 2016 — 344 с.

По результатам оценки влияния деконтаминационных растворов на деградацию РНК энтеровируса рекомендовано использование в лабораториях медицинских организаций Министерства здравоохранения и учреждений Роспотребнадзора Ростовской области способа удаления РНК энтеровируса в биологическом материале с целью специфической профилактики НПЭВИ.

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 15.03.2023г.) и кафедры эпидемиологии, гигиены и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия» Минобрнауки России (г. Черкесск, акт внедрения от 10.03.2023г.).

### **Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях**

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы обеспечиваются проведением значительного объема исследований биологического материала и проб объектов внешней среды (20580 образцов), использованием современных методов исследования (молекулярно-биологический, масс-спектрометрический и др.), сертифицированного оборудования, адекватных статистических методов анализа. Методический уровень проведенного диссертационного исследования весьма высок и не вызывает сомнений. Цель исследования достигнута, задачи решены в полном объеме.

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на 9-ти научных форумах международного, Всероссийского, регионального уровней, в том числе 2-х съездах Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2017, 2022гг.).

По теме диссертации опубликовано 22 работы, в том числе 8 - в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук» по специальности 3.2.2. - Эпидемиология (медицинские науки), 1 патент на изобретение, 1 коллективная монография.

### **Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации**

Диссертационная работа Ковалёва Е.В. изложена на 247 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, библиографического указателя и 8-ми приложений. Список цитируемой литературы включает 286 источников, из которых 188 — отечественных и 98 — зарубежных. Текст иллюстрирован 38 таблицами и 39 рисунками. Диссертация написана в традиционном стиле, структурирована. Таблицы и рисунки в полном объеме отражают и иллюстрируют результаты проведенных исследований.

В разделе «Введение» дана основная характеристика диссертационной работы: актуальность и степень разработанности темы исследования; цель и задачи; научная новизна исследования; его теоретическая и практическая значимость; методология; три положения, выносимые на защиту; степень достоверности и апробация результатов; место выполнения работы и личный вклад автора. В данном разделе отражено, что работа выполнялась в период 2013-2022гг. на базе ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора в рамках 3-х отраслевых программ Роспотребнадзора. Поставленные автором задачи реальны и выполнимы. Положения, выносимые на защиту, вполне обоснованы.

В первой главе диссертации представлен **обзор литературы**, отражающий современные представления о проявлениях эпидемического процесса неполиомиелитной энтеровирусной инфекции и основных его тенденциях. Дан глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам современной таксономии, структуре неполиомиелитных энтеровирусов и их классификации; рисков и угроз НПЭВИ в 21 веке, решенных и нерешенных проблем эпидемиологического надзора за НПЭВИ; анализа состояния и перспектив разработки вакцин для специфической профилактики НПЭВИ и обращением особого внимания на разработку средств (дезинфекционных, деконтаминационных) с высокой вирулицидной эффективностью для неспецифической ее профилактики в связи с отсутствием в настоящее время зарегистрированных в Российской Федерации отечественных и зарубежных вакцин для специфической профилактики НПЭВИ.

**Глава 2 «Материалы и методы исследования»** включает в себя дизайн исследования, состоящий из 3-х этапов (научно-теоретического, практического и экспериментального); объекты изучения и объем выполненных работ, сведенные для удобства восприятия в таблицу; материалы исследования; методы исследования: эпидемиологический; микробиологический; масс-спектрометрический MALDI-TOF MS; молекулярно-биологический (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ); статистический. Экспериментальное исследование представляет собой изучение влияния двухкомпонентного набора деконтаминационных растворов и дезинфицирующих средств на деградацию генетического материала возбудителя НПЭВИ.

**В главе 3** «Эпидемиологическая ситуация по неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области в период 2006-2022 гг.» дан анализ эпидемиологической ситуации по НПЭВИ в различные периоды: 2006-2012 гг. и 2014-2022 гг. Автор проанализированы показатели заболеваемости в указанные периоды, отмечена тенденция к снижению заболеваемости с 2017 по 2022 гг. (с 7,43 до 0,62 на 100 тыс. населения). Появление новых случаев и групповых заболеваний НПЭВИ в Ростовской области было обусловлено активной циркуляцией эпидемически значимых неполиомиелитных энтеровирусов: ЕСНО 30, ЕСНО 7, ЕСНО 6 в период 2006-2012 гг.; Коксаки А6, Коксаки А16, Коксаки В5, ЕСНО 30, ЕСНО 11 - в период 2014-2022 гг. Автор отмечает, что количество изолятов в пробах сточной воды было значительно меньше, что обусловлено, по его мнению, трудностью их детекции в данном субстрате из-за большого количества примесей и более коротких сроков сохранения возбудителя. В данной главе также определена роль миграционных и природно-климатических факторов в эпидемическом процессе НПЭВИ в Ростовской области. Выявлена прямая умеренная связь между показателями заболеваемости НПЭВИ в Ростовской области и числом трансграничных поездок граждан Китая в Россию, что позволило считать международную миграцию населения косвенным регулятором эпидемического процесса НПЭВИ.

**Глава 4** диссертации посвящена изучению особенностей эпидемического процесса НПЭВИ в Ростовской области в 2013 году, когда был зарегистрирован значительный подъем заболеваемости до 14,61 на 100 тыс. населения (622 случаев) с формированием локальных очагов в организованных коллективах и одним летальным исходом. Диссертантом установлено, что рост заболеваемости НПЭВИ населения Ростовской области в 2013 г. связан с появлением и распространением нового, не регистрировавшегося ранее в области, энтеровируса человека вида А 71 типа субгенотипа 4С «китайского» происхождения - одного из наиболее патогенных генотипов НПЭВ. При изучении особенностей клинического течения этого заболевания в Ростовской области в период вспышки заболевания в 2013г. отмечено, что у подавляющего большинства больных детей (94,9%) заболевание характеризовалось острым началом и повышением температуры тела, своеобразной цикличностью с первоначальным появлением ящуроподобного синдрома «руки-ноги-рот» и последующим развитием у части пациентов (37,4%) патологии ЦНС (менингит - 32,0%, менингоэнцефалит - 7,2%). Автор считает, что заносу ЭВ А71 типа и распространению его на юге России способствовали активизация миграционных потоков из стран Азиатско-Тихоокеанского региона в Россию,

в т.ч. и в Ростовскую область, и наоборот, а также природно-климатические особенности юга России. При проведении санитарно-вирусологического мониторинга в период эпидемического подъема заболеваемости автором показано, что пейзаж НПЭВ, выделенных из ООС в Ростовской области в 2013 году, был представлен 5-ю генотипами: ЕСНО 11, 23, 30; ЭВ А 71 и Коксаки А 24. Обращает внимание отмеченный диссертантом тот факт, что геноварианты, обнаруженные в сточной воде, совпадали с таковыми в клиническом материале от больных и вирусоносителей в 40,0% случаев.

**В главе 5** «Научно-обоснованные подходы к совершенствованию эпидемиологического надзора за неполиомиелитной энтеровирусной инфекцией и организационно-методическому сопровождению противоэпидемических (профилактических) мероприятий» автором доказана эффективность разработанного двухкомпонентного набора деконтаминационных растворов для деградации генетического материала возбудителя НПЭВИ. Сравнение вирулицидного действия ДКР с коммерческими дезсредствами показало его значительное превышение - в 2 - 6 раз. Применение указанных растворов с целью НПЭВИ позволяет эффективно удалять РНК возбудителя с рабочих поверхностей, оборудования и материалов, что снижает количество недостоверных результатов при проведении молекулярно-генетических исследований. 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.). Во второй части настоящей главы представлен разработанный автором на основе полученных результатов диссертационного исследования Блок-модуль «Организация противоэпидемических и профилактических мероприятий при sporadicческой заболеваемости и групповых вспышках НПЭВИ в Ростовской области», в котором отражен порядок проведения обследования очага и план мероприятий по его локализации, купированию вспышек и sporadicческих случаев заболевания. Реализация комплексного плана мероприятий по профилактике НПЭВИ в Ростовской области с использованием предложенных диссертантом Блок-модуля и алгоритма взаимодействия медицинских организаций с органами и учреждениями Роспотребнадзора в Ростовской области привела к быстрому купированию крупной вспышки НПЭВИ в 2013 г., а в дальнейшем - к снижению уровня заболеваемости НПЭВИ в регионе (с 2013г. по 2022г. в 24 раза), снижению положительных находок возбудителя заболевания в пробах сточной воды и сужению пейзажа неполиомиелитных энтеровирусов в объектах окружающей среды.

**В заключении** приводится краткое обобщение результатов проведенного исследования и подводятся его основные итоги.

**Выводы,** сформулированные диссертантом, вытекают из представленных данных, являются обоснованными, полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационная работа Ковалева Евгения Владимировича соответствует указанным областям паспорта научной специальности 3.2.2. - Эпидемиология (медицинские науки):

2. Изучение общих закономерностей и региональных особенностей возникновения и распространения инфекционной и паразитарной заболеваемости населения (эпидемического процесса) для выявления причин, условий и механизмов её формирования.

4. Совершенствование методологии эпидемиологических исследований для повышения уровня доказательности эпидемиологических заключений, в том числе и в клинической практике (клиническая эпидемиология).

5. Разработка и совершенствование систем эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга, предэпидемической диагностики для эффективного управления заболеваемостью и сохранения здоровья населения.

6. Разработка новых и усовершенствование профилактических, противоэпидемических средств и мероприятий, а также новых организационных форм управления заболеваемостью для снижения потерь здоровья населения.

7. Разработка и усовершенствование системы профилактических и противоэпидемических мероприятий по санитарной охране территорий Российской Федерации.

**Личное участие** автора осуществлялось на всех этапах выполнения диссертационной работы: разработка дизайна, выбор объектов и методов исследования, анализ данных отечественной и зарубежной литературы, практическая реализация исследования, анализ и обобщение полученных результатов. Цель, задачи, основные положения диссертации, научные выводы и практические рекомендации сформулированы лично диссертантом.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает полученные результаты исследования. Автореферат и диссертация оформлены согласно требованиям ГОСТ 7.0.11-2011.

Диссертация написана грамотным литературным языком, практически не содержит стилистических и орфографических ошибок.

К числу достоинств работы следует отнести логически построенный обзор литературы по рассматриваемым в диссертации вопросам, демонстрирующий глубокий анализ трудов отечественных и зарубежных



ученых, большой объем проведенных исследований и широкий диапазон объектов изучения.

### **Замечания и вопросы по работе.**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет.

В процессе ознакомления с диссертацией появились следующие вопросы:

1. Был ли установлен конкретный фактор передачи НПЭВИ у первого заболевшего ребенка (с летальным исходом) в период эпидемической вспышки НПЭВИ в 2013 году?

2. По Вашему мнению при создании вакцин для иммунопрофилактики НПЭВИ следует отдать предпочтение моновалентным или комбинированным вакцинам на основе инактивированных геновариантов НПЭВ?

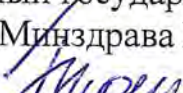
3. С учетом Ваших исследований к каким геновариантам возбудителя НПЭВИ в первую очередь необходимо разработать вакцину?

Хотелось бы пожелать диссертанту продолжить исследования по данной актуальной инфекции, охватив другие территории юга России, в том числе и вновь присоединенные, попытаться разработать иммунобиологический препарат для специфической профилактики НПЭВИ. Учитывая, что работа выполнялась, в том числе на базе ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, который занимается разработкой и выпуском иммунобиологических препаратов, разработать такую вакцину было бы вполне возможно.

### **Заключение**

Диссертационная работа Ковалева Евгения Владимировича является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по разработке научно-обоснованных подходов к совершенствованию эпидемиологического надзора за неполиомиелитной энтеровирусной инфекцией, по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости полученных результатов и положений полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. 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).

Отзыв на диссертацию Е.В.Ковалева «Эпидемиологические аспекты неполиомиелитной энтеровирусной инфекции в Ростовской области» обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии 11.03.2025 (протокол № 7). Присутствовало на заседании 7 чел. Результаты голосования: «за» - 7 чел., «против» - 0, «воздержавшихся» - 0.

Заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии  
ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
д.м.н., профессор  Томилка Геннадий Степанович

Адрес: 680000 Хабаровский край, г. Хабаровск  
ул. Муравьева-Амурского, 35  
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

E-mail: rec@mail.fesmu.ru Тел: +7(4212) 30-53-11

Подпись Г.С.Томилки. удостоверяю.

Ведущий специалист по кадрам  
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России



Т.Г.Ваганова