

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Костюковой Натальи Николаевны на диссертационную работу Грицай Марии Игоревны «ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2 – эпидемиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Изучение менингококковой инфекции (МИ), даже в межэпидемический период, всегда актуально. Это связано с преобладанием бессимптомных (носительство) и легких (назофарингиты) форм этой инфекции в структуре заболеваемости и редкостью и низкой очаговостью генерализованных форм (ГФМИ). В то же время ГФМИ имеют высокую летальность (до 20%) и оставляют большое число неврологических осложнений у переболевших. Медленное продвижение инфекции по территории, связанное с крайней нестойкостью возбудителя во внешней среде, длительность и непредсказуемость межэпидемических периодов, гетерогенность возбудителя по признаку вирулентности, преобладание бессимптомных форм делают эту инфекцию трудно прогнозируемой в плане времени и пространства ее распространения. Несмотря на наличие в руках здравоохранения эффективных вакцин и чувствительного к антибиотикам возбудителя, в России ежегодно переносят ГФМИ в среднем около тысячи человек и 15-20% из них погибает. И это – в период длительного межэпидемического спада заболеваемости. Вакцинацию в России в период низкой заболеваемости применяют только по эпидемиологическим показаниям, то есть только после возникновения новых случаев заболевания.

Чтобы предотвратить или профессионально встретить новый возможный эпидемический подъем заболеваемости МИ, необходимо знать скрытые особенности современной эпидемической ситуации, чему посвящена обсуждаемая диссертация и что составляет ее актуальность.

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации определяется достаточным числом проведенных исследований, применением современных микробиологических и молекулярно-генетических методов, подтверждением степени достоверности полученных результатов с помощью статистической обработки. Выводы и рекомендации обоснованы научными наблюдениями автора.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов и положений определяется большим массивом официальной документации учреждений санитарно-эпидемиологической службы г. Москвы, подвергнутым углубленному эпидемиологическому анализу. Лабораторные исследования проведены на большом материале (только на носительство менингококка

обследовано 1366 лиц), использованы современные, адекватные целям методы, проведен анализ клинического материала.

Благодаря углубленному эпидемиологическому анализу (в том числе и на материале индикаторных групп риска по МИ) впервые в Москве выявлены скрытые закономерности эпидемического процесса в период благополучия. Эти закономерности могут быть предвестниками очередного эпидемического подъема. К числу выявленных предвестников автор справедливо относят повышенную заболеваемость молодых взрослых (20-24 года), появление редкой ранее, новой для Москвы серогруппы W, появление нового для РФ бескапсульного варианта менингококка, устойчивого к ципрофлоксацину и пенициллину и обладающего генетическим сходством с инвазивными европейскими штаммами. Впервые выявлено снижение уровня чувствительности к пенициллину и повышение числа резистентных к ципрофлоксацину носительских штаммов по сравнению с инвазивными. Эти сведения являютсястораживающими в плане осложнения эпидемического процесса МИ при борьбе с носительством. Предложены практические рекомендации, делающие упор на , не только инвазивных, но и носительских штаммах, выделенных вне очагов в специально отобранных группах повышенного риска. Среди этих штаммов необходимо изучать появление новых молекулярных клонов, выявлять возможные варианты с повышенной вирулентностью и антибиотикорезистентностью.

Практическая значимость диссертации

При участии соискателя и на основе результатов диссертации разработаны и утверждены Роспотребнадзором следующие нормативно-методические документы:

1. Методические рекомендации МР 4.2.0160-19 «Определение чувствительности основных возбудителей бактериальных менингитов (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) к антибактериальным препаратам диффузным методом Е-тестов».
2. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2018 год».
3. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2019 год».

Личное участие автора в выполнении диссертационной работы

Автор лично организовала и выполнила сбор и анализ данных, бактериологические исследования на носительство менингококка, изучение биологических свойств и антибиотикорезистентности выделенных штаммов, подготавливала пробы для молекулярно-биологического изучения (проведенное соответствующими специалистами), провела статистическую обработку полученных данных

Структура диссертации, ее содержание и последовательность изложения материала.

Диссертация изложена на 171 странице машинописи и состоит из «Введения», «Обзора литературы», главы, посвященной описанию материала и методов работы, 4-х

глав с изложением собственных исследований, «Заключения», выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 212 источников. Изложение снабжено 27 таблицами и 25 рисунками, облегчающими восприятие материала.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность избранной темы, формулирует цель и задачи исследования, кратко представляет научную новизну полученных результатов и их практическую значимость. В этой же главе перечисляются публикации автора по теме диссертации. Из раздела о личном участии автора ясно, что всю работу по эпидемиологическому анализу материала, его статистической обработке, бактериологическим исследованиям на носительство и подготовке штаммов для молекулярно-генетических исследований автор выполняла сама лично.

В разделе главы «Обзор литературы», посвященном распространению МИ во всем мире, представлено не только разнообразие показателей заболеваемости и распространения серогрупп, но отчетливо выявлено влияние иммунизации на эти процессы, что сопровождалось иногда не так снижением заболеваемости, как сменой набора циркулирующих серогрупп (Африканский «пояс менингит»). В этой главе автор дает краткое описание эпидемического процесса МИ в России, начиная с XX века, и даже не останавливается подробно на продолжающемся уже 30 лет межэпидемическом периоде, заполнив текст перечислением организационных документов Минздрава. Большой раздел главы посвящен анализу литературы о менингококковом носительстве. В этой же главе приведены данные литературы по чувствительности менингококка к наиболее распространенным для лечения МИ антибиотикам. В заключении к главе автор справедливо указывает, что при спаде эпидемического подъема, наступившем в 90-е и последующие годы, заболеваемость МИ в России подробно не анализировалась, что послужило одним из оснований проведения настоящей работы.

2-я глава содержит описание материалов работы и методов их исследования. В связи с поставленными задачами автор применила не только методы углубленного эпидемиологического анализа и статистической обработки результатов, но и разнообразные лабораторные методы: микробиологические, биохимические, молекулярно-биологические. Для эпидемиологического анализа заболеваемости за 2014-19 гг. использовались отчетные персонафицированные формы случаев ГФМИ, проанализировано 767 случаев, 1366 анкет участников обследований на носительство. Было проведено большое количество бактериологических исследований на менингококковое носительство (1366 человек), вполне достаточное для обоснования выводов. На молекулярном уровне изучено 42 штамма менингококка различного происхождения. На чувствительность к антибиотикам испытано репрезентативное число (94) различных штаммов. Методы исследования вполне современны и адекватны поставленным задачам.

В 3-й главе автор приступила к анализу современной ситуации по МИ в Москве. За последние 5 лет (2014-2019). Московские показатели, как и ожидалось, были выше общероссийских, хотя групповой или вспышечной заболеваемости не выявлено. Сделан вывод о невыраженной зимне-сезонности заболеваемости МИ в Москве. Приятным открытием явился выявленный автором факт о росте процента этиологической

расшифровки гнойных менингитов в Москве – в 2019 г. доля расшифрованных случаев составила 94,7% (в РФ – 81%)! Автор объясняет московский прогресс увеличением мощностей городских стационаров. Анализ возрастной структуры заболеваемости, как и ожидалось, выявил наибольшие показатели среди младших детей (до 4-х лет), но в 2018-19 г.г. был неожиданно отмечен рост в группе молодежи (20-24 г.), что правильно оценено автором, как неблагоприятный прогностический признак. Несмотря на сравнительно небольшой период наблюдения (5 лет), на глазах у автора произошли серьезные изменения в составе серологических групп менингококка, вызвавших ГФМИ. Впервые за всю историю наблюдений серогруппа W в 2018 г. сравнилась по распространенности с серогруппой A, и ответственна за 1/3 всех случаев ГФМИ.

В 2019 г. ее доля уже снизилась до 10%. Однако, учитывая мировые данные, эта серогруппа едва ли останется редкостью (как ранее) в ближайшие годы. Удвоение числа случаев за счет «эпидемической» серогруппы A также настораживает, о чем делает вывод автор. Высокой частотой встречаемости серогруппы A автор объясняет неожиданный рост летальности в 2017-18 г.г (16 и 20%). Это не могло не сказаться и на увеличении смертности от ГФМИ в Москве. В заключение автор делает вывод об ухудшении эпидемической ситуации по ГФМИ в Москве и о начале очередного эпидемического подъема заболеваемости ГФМИ.

Глава 4 посвящена изучению распространенности носительства менингококка вне очагов в индикаторных группах. Распространенность носительства в группах старших школьников и студентов была невелика. В обеих группах циркулировали штаммы различных серогрупп и негруппируемые, что также является благоприятным прогностическим признаком. Иная картина выявлена в группе трудовых мигрантов. Общий уровень носительства был в 2 раза выше по сравнению с группами московской учащейся молодежи. Половина изолятов относилась к негруппируемым, остальные были разнообразны по серогруппам. На этой группе участников автор провела сравнительное изучение диагностической ценности классического бактериологического метода и метода ПЦР для выявления менингококка у носителей. Исследование выявило недостаточную чувствительность (60%) ПЦР по сравнению с бактериологическим методом, что автор справедливо объясняет отсутствием у части носительских штаммов гена *stgA* – основы метода ПЦР, ответственного за формирование группоспецифических капсул. Сделан вывод, что для выявления бескапсульных штаммов при носительстве необходимо применение ПЦР с другими мишенями, нежели ген капсулообразования.

Выделенные автором носительские штаммы менингококка были изучены в разных аспектах, что излагается в главе 5. Определен уровень резистентности московских менингококковых штаммов к 6 наиболее распространенным антибактериальным препаратам. Получены настораживающие факты – выявлены умеренно устойчивые к бензилпенициллину штаммы, особенно среди носителей, и штаммы, устойчивые к ципрофлоксацину. Генотипическое изучение 27 изолятов с помощью полногеномного секвенирования и 15 – с помощью мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) выявило большое генетическое разнообразие штаммов, особенно носительских. Выявлен и сиквенс-тип (ST)- 11, ответственный за тяжелые формы ГФМИ во всем мире; в Москве он вызвал больше половины изученных случаев ГФМИ. Интересной оказалась находка – обнаружен не известный ранее в Москве ST-175 бескапсульного штамма, выделенного от мигрантов. Штаммы оказались устойчивы к ципрофлоксацину и умеренно

устойчивы к пенициллину. Автор приводит карту глобального распространения этого клона и приводит данные о его распространении в мире.

В главе 6 обсуждаются предложения по оптимизации системы эпидемиологического надзора за МИ. Автор перечисляет краткосрочные признаки возможного эпидемического подъема и путем анализа ситуации в Москве показывает, что группа рабочих-мигрантов является активным скрытым звеном эпидемического процесса в настоящее время. В популяции носительских штаммов менингококка обнаружены новые опасные клоны с эпидемическим потенциалом. В связи с этим были обоснованы меры по усовершенствованию эпидемиологического надзора за МИ. Сделан общий вывод, что для эффективного эпидемиологического надзора за МИ необходимо своевременное выявление признаков неблагополучия, для чего предлагается обследование индикаторных групп риска и оценка опасности носительских штаммов менингококка в соответствии с разработанным автором алгоритмом.

В «Заключении» автор кратко обосновывает свой научный интерес к изучаемой проблеме, цель и задачи проделанной работы, кратко освещает этапы работы ее результаты.

Выводы вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат содержит основные положения диссертационной работы и полностью отражает ее результаты.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертация Грицай Марии Игоревны на тему «Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции на современном этапе» соответствует специальности 3.2.2. – эпидемиология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам выполненных исследований опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Основные результаты работы представлены в виде докладов на семи конгрессах и конференциях международного и всероссийского уровней и освещены в печати: на XXII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 21-23 февраля 2020 г.); на XII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 7-9 сентября 2020 г.); на XI Всероссийском Ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 12-13 октября 2020 г.); на Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (г. Москва, 19-20 октября 2020 г.); на Российской научно-практической онлайн-конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 3-4 февраля 2021 г.); на VII Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (г. Москва, 20-21 мая 2021 г.); на XIII Ежегодном

Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 24-26 мая 2021 г.).

Отмеченные недостатки.

Оценивая в целом проведенную соискателем работу положительно, не могу не остановиться на некоторых недостатках изложения материала. Название диссертации неконкретно и дезориентирует читателя. Можно предположить, что речь в ней идет об особенностях МИ в глобальных масштабах. Непонятно, почему в названии нельзя было вставить «в Москве», а в скобках указать изучаемый период времени.

Автор часто использует качественные характеристики заболеваемости – «низкая», «повышенная» и т.п., а что он считает числовым критерием величины заболеваемости? В диссертации не дается оценка числовых показателей. Между тем, отечественные ученые Л.Ф.Фаворова и И.И.Покровский еще в конце 60-х годов прошлого века показали, что пороговым значением уровня заболеваемости (то есть характеризующим переход от sporadicческой до эпидемической) для МИ является показатель 2,0 на 100 000 населения. Западные исследователи также ориентируются на эту цифру, считая ее порогом «эндемической», а показатель 10,0 – эпидемической заболеваемости МИ.

Автор подает свой материал как бы вне времени и пространства. В «Обзоре литературы» автор очень подробно описывает распространение и заболеваемость МИ во всем мире, в разрезе серогрупп менингококка в настоящее время. Но почему-то заболеваемость МИ в России представлена скупо (несмотря на наличие соответствующих источников), а по Москве не представлена вовсе. Между тем, подъем 1967 г. начался именно в Москве и держался не менее 25 лет, причем после пика начала 70-х г.г. заболеваемость сохранялась повышенной в виде «плато», за счет снижения серогруппы А и распространения серогруппы В, на уровне показателей 6,0-10,0 на 100000 населения, постепенно снизившись к началу 90-х. На фоне выразительных кривых заболеваемости прошлых лет пятилетний период, изученный автором, смотрелся бы гораздо эффектнее, а читатель получил бы сведения о недавнем прошлом МИ в Москве.

Вызывает удивление список литературных источников, использованных соискателем. Их очень много – 212, что само по себе хорошо. Но только 16 являются отечественными, при том, что 6 из них не являются научными, а представлены инструктивными материалами Минздрава РФ и Роспотребнадзора, а 2 – монографиями. Оставшиеся 8 российских работ выполнены, в основном, с участием автора или его ближайших сотрудников. Однако в недавние годы вышли работы по интересующим соискателя вопросам из НИЦ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи, Московского НИИ ЭМ им.Г.Н.Габричевского...Как же можно не представить работы своих коллег, тем более, что в стране так мало публикаций на интересующую диссертанта тему? Приходится думать, что автору незнакомы эти работы.

В тексте иногда встречаются неудачные выражения (например, «эпидемиологическая» ситуация вместо «эпидемическая» и т.п.), неверно описан метод окраски мазков по Калине.

Заключение

Диссертация Грицай Марии Игоревны на тему: «ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2.– «Эпидемиология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальной научной задачи эпидемиологии - совершенствование эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией (МИ), что имеет значение для теории и практики эпидемиологии и медицинской науки в целом. В период эпидемического благополучия по этой инфекции в современном мегаполисе – Москве автором выявлены скрытые признаки возможного роста заболеваемости, показано увеличение доли штаммов менингококка, резистентных к обычно используемым антибиотикам, обнаружено появление неизвестного ранее генетического клона менингококка, внесены предложения по усовершенствованию эпидемиологического надзора за МИ, разработан ряд практических методических документов.

По своей актуальности, новизне полученных результатов и их внедрению, работа Грицай Марии Игоревны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации от 10.11.2017 г. № 1093, от 24.02.2021 г. №118, от 07.05.2021 г. №458), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Грицай Мария Игоревна, по совокупности представленных материалов, актуальности темы, ее теоретической и научно-практической значимости, ценности научных материалов и личному вкладу, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2.– эпидемиология.

1 февраля 2020 г.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор *Н.С.К* *Кост* Наталья Николаевна

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18 e-mail kostyukova@gar

Подпись Костюковой Натальи Николаевны заверяю
Гамалеи МЗ РФ к.б.н.Кожевникова Людмила Кондрат.

109-69-24
Ф.С.И.М.