

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук Ивановой Ольги Евгеньевны
на диссертацию Шишко Ларисы Александровны «Вирусологическая характеристика
энтеровирусов и особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции (на
примере Архангельской области),
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 03.02.02 – вирусология и 14.02.02 – эпидемиология

Актуальность темы диссертационной работы. Вирусные инфекции, вызываемые энтеровирусами (семейство *Picornaviridae* род *Enterovirus*, более 100 серотипов) распространены повсеместно, поражают все возрастные группы населения, характеризуются значительным полиморфизмом и различной тяжестью клинических проявлений – от бессимптомных до тяжелых форм нейроинфекций (наиболее тяжелой из которых является полиовирусная инфекция). Перенесенная энтеровирусная инфекция может быть триггером развития различных хронических заболеваний (миокардита, диабета 1-го типа). Энтеровирусные инфекции протекают как в форме спорадических заболеваний, так и в форме вспышек, и даже пандемий. Средства специфической профилактики (вакцины) разработаны только против полиовирусной инфекции. Отсутствие средств специфической профилактики заболеваний, вызванных неполиомиелитными энтеровирусами (НПЭВ), необходимость госпитализации больных, тяжелые последствия перенесенной инфекции с нередкой инвалидизацией, определяют социально-экономическую значимость энтеровирусных инфекций (ЭВИ). Понимание закономерностей эпидемического процесса необходимо для решения задач прогнозирования, профилактики и снижения заболеваемости ЭВИ. Известно, что циркуляция энтеровирусов имеет различные эпидемические проявления в различных климатических зонах, поэтому изучение эпидемического процесса ЭВИ в северном регионе нашей страны, может дать новые знания, необходимые для решения этих задач. Следует добавить, что вирусологический компонент надзора за ЭВИ является важным инструментом дополнительного надзора за полиомиелитом. Т.о. тема диссертации является весьма актуальной.

Для выполнения работы автором было исследовано внушительное количество (более 5 тыс) разнообразных полевых и клинических биоматериалов (образцы фекалий, СМЖ, сыворотки крови, мазки из носоглотки, аутопсийный материал), отобранных в

различных репрезентативных группах населения (больные ЭВИ, здоровые дети и взрослые, дети из групп риска, пробы сточных вод, питьевой воды). Были использованы современные, адекватные для выполнения поставленных задач вирусологические, серологические и молекулярно-биологические методы исследования с использованием референтных культур клеток и штаммов вирусов, валидированных и зарегистрированных в РФ наборов реагентов; углубленное молекулярно-генетическое исследование выделенных штаммов полио и НПЭВ было выполнено в профильных референтных учреждениях. Для анализа заболеваемости полиомиелитом, заболеваниями с синдромом ОВП, ЭВИ был проанализирован большой объем отчетно-статистического материала (формы федерального государственного статистического наблюдения, отраслевого статистического наблюдения, карты эпидрасследования случаев ОВП, лабораторные формы). Для анализа результатов исследований были привлечены методы вариационной статистики. Вышеперечисленное определяет **высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность.**

Научная новизна представленной работы состоит в том, что первое систематическое (в течение 8 лет) изучение эпидемиологического и вирусологического аспектов ЭВИ в Архангельской области позволило полно охарактеризовать эпидемический процесс: проведен анализ заболеваемости за 8-летний период времени, изучена возрастная структура, годовая и сезонная динамика, идентифицированы ЭВ, вызывающие различные клинические формы ЭВИ, и циркулирующие среди здорового населения, установлены их филогенетические связи. Показано (на примере вируса ЕСНО 30), что появление нового генетического варианта циркулирующего серотипа, приводит к изменению эпидемической ситуации по ЭВИ.

Научная и практическая значимость полученных результатов состоит в том, что комплексные вирусологические и эпидемиологические данные об особенностях циркуляции НПЭВ на территории Архангельской области вносят существенный вклад в изучение эпидемического процесса неполиомиелитных ЭВИ. Они могут быть использованы для совершенствования системы эпиднадзора за ЭВИ, для разработки профилактических/противоэпидемических мероприятий как в РФ, так и на региональном уровне (учитывая, что Архангельская область имеет определенные

климато-географические и социально-экономические особенности, которые влияют на особенности эпидемического процесса).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты и выводы работы могут быть полезны учреждениям Роспотребнадзора РФ и Архангельской области для реализации мероприятий по надзору за ЭВИ. Результаты исследований могут быть использованы в учебном процессе при чтении лекций в биологических и медицинских ВУЗах.

Содержание работы. Диссертационная работа Л.А. Шишко - это рукопись, изложенная на 154 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 33 рисунками. Работа построена традиционно, она состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой описанию материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, который включает 203 источника (113 отечественных и 90 иностранных). В рукописи также содержатся практические рекомендации по использованию результатов работы и перспективы дальнейшей разработки темы.

Во введении автор логично обосновал актуальность исследования, цель диссертационной работы, четко сформулировал задачи.

Обзор литературы, который автор озаглавил «Современные представления об энтеровирусах и энтеровирусной инфекции» состоит из 4-х разделов, дает понимание об актуальности изучения ЭВ и ЭВИ, целях и задачах исследования.

В главе «Материалы и методы» приведены сведения об использованных для эпидемиологического анализа заболеваемости документах (формах статистической отчетности, карт эпидрасследования, журналов и пр.), описаны вирусологические и молекулярно-генетические методы исследования, которые применял автор. Недостатком данного раздела, на мой взгляд, является то, что автор не привел сведения, характеризующие климато-географические, социально-экономические особенности Архангельской области, которые могут влиять на эпидемический процесс ЭВИ. Кроме того, не описаны методы концентрирования воды различного назначения (есть только упоминание использованного метода в разделе «Результаты»), нет схемы или карты расположения точек отбора проб воды. Это более наглядно объяснило бы и подкрепило полученные результаты и выводы автора.

Глава 3 собственных исследований тематически подразделяется на два направления – полиомиелит и НПЭВ инфекции. Автор проанализировал и обобщил ретроспективные данные о заболеваемости полиомиелитом, вызванным диким полиовирусом в период с 1950 г., и актуальные данные о современном состоянии заболеваемости, связанной с вирусами, происходящими из оральной вакцины (ОПВ); представлены результаты выполнения эпидемиологического надзора за острыми вялыми параличами (ОВП) – показатели качества надзора, возрастное распределение, структура окончательных диагнозов, результаты вирусологического исследования. В разделе 3.3. посвященном изучению эпидемического процесса ЭВИ, достаточно полно представлены данные о динамике заболеваемости ЭВИ, структуре нозологических форм, возрастной структуре, сезонности заболеваемости. Автор показал, что для Архангельской области характерно изменение сезонности заболеваемости ЭВИ - сдвиг пика заболеваемости на осенние месяцы (сентябрь-ноябрь), это следовало бы подчеркнуть в выводах работы. Данных об интенсивности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в различных социальных группах населения (в соответствии с названием раздела) не приведено, поэтому название этого раздела следовало бы изменить.

В главе 4 представлены вирусологические результаты изучения НПЭВ инфекций за 8-летний период: представлен спектр НПЭВ, установлены лидирующие в Архангельской области серотипы, в том числе, ответственные за вспышки энтеровирусного менингита (ЭВМ) - ЕСНО 6, 9, 30. Молекулярно-генетические исследования выявили, что вирусы одного серотипа (ЕСНО 6, 30), вызвавшие заболевания ЭВМ, в разные годы, относились к различным филогенетическим группам, а также показали существование заносов НПЭВ на территорию Архангельской области из Китая, стран Европы. Этот вывод подтверждает существование глобального эпидемического процесса циркуляции НПЭВ, реализации заболеваемости после проникновения НПЭВ на новую для него территорию.

Глава 5 посвящена дополнительным направлениям надзора за полиомиелитом и НПЭВ инфекцией, в ней представлены результаты вирусологических исследований различных водных объектов окружающей среды, здоровых детей из групп риска, результаты изучения напряженности иммунитета к полиовирусам детского населения

Архангельской области. Наиболее интересным и оригинальным результатом, на мой взгляд, являются данные о выделении ЭВ/детекции РНК ЭВ в питьевой воде и сопоставление этих фактов с качеством воды по микробиологическим показателям и заболеваемостью ЭВИ. Надо отметить, что вирусологические исследования питьевой воды крайне редко бывают результативными по объективным причинам (низкая концентрация вирусов, малоэффективные методы концентрирования), однако выполненные автором вирусологические исследования и эпидемиологическое расследование достаточно убедительно показали существование механизма контаминации водопроводной воды фекальными стоками, необходимость проведения вирусологических исследований питьевой воды в случаях повторных неудовлетворительных результатов микробиологических исследований, эпидемического неблагополучия по ЭВИ. Этот результат следовало бы вынести в выводы диссертации, чего автор, к сожалению, не сделал. Оценивая качество надзора за циркуляцией полио- и НПЭВ с помощью исследования объектов окружающей среды, автор выявил важные региональные особенности, влияющие на результативность исследований (климатические особенности Архангельской области, факторы промышленного загрязнения сточных вод), что отражает специфику эпидемического процесса. К сожалению, это также не отражено в выводах.

Раздел «Заключение», суммирует результаты, полученные автором.

Представленная диссертационная работа свидетельствует о хорошем методическом уровне соискателя, в целом хорошо оформлена (хотя цветная печать рисунков сделал бы их более демонстративными, неудачно расположены таблицы 7, 8, 9, рис. 16-23), представляет собой законченное научное исследование. Выводы и автореферат соответствуют материалам диссертации, по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 5 в журналах, рекомендованных ВАК.

Положительно оценивая представленную диссертационную работу Л.А. Шишко, необходимо, тем не менее, добавить к уже перечисленным выше несколько недостатков.

Латинские названия родов, семейств, латинские/английские термины следует выделять курсивом (*Picornaviridae*, *Enterovirus*). Нет единообразия в обозначении вирусов группы ЕСНО (Е, ЕСНО, ЭКХО).

В разделе «Обзор литературы» не всегда есть ссылки на литературные источники (например, хотелось бы видеть ссылку на дискуссионный рисунок 2, иначе можно подумать, что он создан автором диссертации). Ссылка 127 идентична ссылке 136.

На мой взгляд в рукописи следовало бы отдельно представлять исследования по полиомиелиту и ЭВИ, прежде всего потому, что в отношении полиомиелита применяются вакцины, что отличает эпидемический процесс полиомиелита и НПЭВ инфекций. Кроме того, цели, задачи и организация надзора за полиомиелитом и ЭВИ различны.

Досадной терминологической ошибкой является использование, такого словосочетания «надзор за циркуляцией полиовирусов и НПЭВ в объектах окружающей среды».

Заключение. В целом диссертационная работа Ларисы Александровны Шишко «Вирусологическая характеристика энтеровирусов и особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции (на примере Архангельской области)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – вирусология и 14.02.02 – эпидемиология по актуальности темы, практической и научной значимости, методическому уровню исследований является научно-квалификационной работой и соответствует критериям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» № 842, утвержденному Правительством Российской Федерации 24 сентября 2013 г., а её автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

И.о. руководителя Института полиомиелита
ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
доктор медицинских наук

О.Е. Иванова

108819, Российская Федерация, город Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1
Тел: 8 (495) 841 90 07
Email: ivanova_oe@chumakovs.su

Подпись официального оппонента

О.Е. Ивановой

Ученый секретарь ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

к.б.н.



М.Ф. Ворович