

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Нагибиной Маргариты
Васильевны

на диссертационную работу Кружковой Ирины Сергеевны
«Грипп А(Н1N1)pdm09: клинико-вирусологическая характеристика в
эпидемические сезоны 2009-2020 гг., стратегии противовирусной
терапии»

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы

Диссертация посвящена исследованию клинических особенностей гриппа А(Н1N1)pdm09, определению факторов риска тяжелого течения заболевания и летальности в пандемический период, оптимизации терапии гриппа и его бактериальных осложнений.

Бремя пандемий гриппа связано с «шифтовыми» вариантами вирусов, к которым в популяции не сформирован иммунитет, отсутствием вакцин и резистентностью новых вариантов вируса гриппа к противовирусным препаратам. Как следствие – происходит увеличение частоты тяжелых и осложненных форм болезни, возрастают показатели летальности.

Пандемия гриппа 2009-2010 гг., вызванная вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, характеризовалась значительным увеличением в РФ в конце 2009 г. частоты госпитализаций с тяжелым течением гриппа, особенно среди беременных и лиц до 30 лет, при этом предельно острой проблемой явилось развитие вирусной пневмонии с высоким риском смерти. Остро встали вопросы этиотропного лечения гриппа, которые предполагают наличие не только эффективных, но и доступных широкому населению противовирусных препаратов. Для лечения гриппа в мире применяются высокоэффективные препараты с нейраминидазной активностью. Однако перечень этиотропных препаратов, влияющих на ранние стадии взаимодействия вируса гриппа с эпителиальными клетками, очень ограничен. Следует учитывать неизбежность развития резистентности вновь появляющихся вариантов вируса гриппа к противовирусным препаратам, применяемым длительное время. Поэтому создание и оценка влияния на вирус гриппа препаратов с разным механизмом действия

перспективна, т.к. позволит получить максимальный лечебный эффект, а также уменьшить риск формирования резистентности.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Кружковой Ирины Сергеевны «Грипп А(H1N1)pdm09: клинико-вирусологическая характеристика в эпидемические сезоны 2009-2020 гг., стратегии противовирусной терапии» несомненно является актуальной.

Научная и новизна результатов диссертации

Научная новизна исследования заключается в получении новых данных по клинической картине гриппа, вызванного вирусом гриппа с новыми антигенными свойствами – А(H1N1)pdm09 в pdm09 в период с 2009г. по 2020г.

Установлено, что в 2009-2010гг. среди госпитализированных преобладали пациенты в возрасте 18-30 лет (62,9%). Доля пациентов старше 50 лет была выше в эпидемическом сезоне 2012-2013гг. Пациенты старше 70 лет достоверно преобладали в период эпидемического сезона 2019-2020гг. в сравнении с пандемическим периодом ($p < 0,001$). В группе умерших в 2009-2011гг. лица до 30 лет составили 41,7%. В сезоне 2015-2016гг. – 55,6% умерших были в возрасте старше 50 лет.

В секционном биоматериале обнаружены штаммы-мутанты с аминокислотными заменами D/N, D/G в позиции 222 сайта первой субъединицы гемагглютинаина. Изоляты трех штаммов-мутантов, депонированы в Государственную Коллекцию вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России и GenBank.

У пациентов с неосложненной формой гриппа А(H1N1)pdm09 показана терапевтическая эффективность препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты при назначении в первые 24-36 часов от начала болезни, а так же доказана эффективность препарата в комплексной внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии, осложнившей грипп.

Ценность для науки и практики результатов работы

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационного исследования состоит в развитии положений по совершенствованию оказания медицинской помощи больным гриппом. Показана эффективность раннего назначения препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты пациентам с гриппом А(H1N1)pdm09, в том числе и для профилактики осложнений. Изолированные от пациентов и депонированные штаммы вирусов гриппа А/IV-Moscow/115-T2013, А/IV-Moscow/115-B2013 и А/IV-

Moscow/115-L2013, содержащие аминокислотные замены, могут быть использованы для разработки вакцин, тест-систем, а также для научно-исследовательских целей.

Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в возможности их использования в повседневной лечебно-диагностической работе ЛПУ. Разработанный алгоритм обследования и лечения пациентов с гриппом А(Н1N1)pdm09 как неосложненным, так и при развитии бактериальных осложнений, с учетом персонифицированного подхода, позволяет в оптимально короткие сроки провести диагностику и своевременно обеспечить экстренное оказание медицинской помощи категории пациентов с прогностически высокими факторами риска тяжелого течения и летального исхода.

Полученные результаты послужили основой разработанных методических рекомендаций: №52 «Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным», утвержденных Департаментом здравоохранения Москвы в 2017 г., и № 64 «Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: принципы выбора препаратов для лечения (доказательная медицина) и схемы назначения, алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Специфическая профилактика гриппа», утвержденных Департаментом здравоохранения Москвы в 2019 г. и введенных в лечебную практику отделений респираторных инфекций ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».

Достоверность, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование, проведенное Кружковой И.С., выполнено на высоком методическом уровне, полученные результаты, выводы и рекомендации оригинальны.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации Кружковой И.С., определяется логической структурой исследования. Автор последовательно исследует особенности клинического течения гриппа А(Н1N1)pdm09 у госпитальных пациентов, анализирует риски тяжелых форм гриппа. На современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура осложнений гриппа и установлена связь риска тяжелого течения и летального исхода с отсутствием противовирусной терапии в ранние сроки болезни, поздними сроками госпитализации и сопутствующей патологией.

Применение статистической обработки полученных в ходе исследования результатов с использованием IBM SPSS Statistics version 26 (USA), параметрических методов с вычислением t-критерия Стьюдента, непараметрических критериев Манна-Уитни, Уилкоксона для проверки достоверности гипотез позволяют считать результаты достоверными.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена апробацией результатов исследования на научно-практических конференциях, полным отражением основных результатов диссертационной работы в опубликованных автором научных трудах.

Внедрение результатов диссертационного исследования

Результаты исследования внедрены в практику учебной и научной работы ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (акт о внедрении от 04.12.2023 г.) и в работу ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» (справка о внедрении от 11.12.2023г.)

Личный вклад соискателя в исследование

Автором лично проведена регистрация клинико-лабораторных данных из первичной медицинской документации, статистическая обработка выборки, проводился отбор и курация пациентов, включенных в исследование. Автором проведен сравнительный анализ особенностей течения у пациентов госпитализированных в эпидемических сезонах с активной циркуляцией вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, а так же проанализированы риски тяжелого течения гриппа и летальности гриппа в разных возрастных группах. На основании полученных данных автор сформулировал основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 195 страницах, которые включают 4 главы, иллюстрированы 42 рисунками, 39 таблицами, заключение, приведены 8 клинических примера. Список литературы включает 294 источника, из которых 144 ссылки на публикации отечественных авторов и 150 – зарубежных.

Во введении Ирина Сергеевна обосновывает актуальность темы и подчеркивает актуальность новых и вновь возвращающихся инфекций, нередко представляющих глобальную угрозу биобезопасности. Сформулирована цель и соответствующие ей задачи.

Глава 1 - представлен анализ обзора литературы, раскрывающий вопросы этиологии, экологии, эпидемиологии и лечение гриппозной инфекции, вызванной в 2009г. вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09. В обзоре дан анализ истории пандемий XX-XXI века. Автором рассматриваются подробно противовирусные препараты, представлена их характеристика.

Глава 2 «Материалы и методы». Содержит подробную информацию о методах и материалах, использованных для выполнения работы, включает дизайн, группы пациентов, включенных в исследование. При выполнении работы автор использовал вирусологические, молекулярно-генетические и статистические методы, которые позволили выполнить поставленные задачи диссертационного исследования.

Глава 3 включает 6 разделов, в которых представлены собственные результаты исследования: представлен сравнительный анализ клинической картины гриппа А(Н1N1)pdm09 в эпидемических сезонах 2009-2020гг. В возрастной структуре госпитализированных пациентов в период 2009-2011гг. преобладали лица до 30 лет, число пациентов старших возрастных групп увеличилось в эпидемических сезонах 2012-2013гг, 2015-2016гг, и 2019-2020гг. Современные статистические методы позволили достоверно выделить факторы риска тяжелого течения, уделяя важную роль своевременной противовирусной терапии. Молекулярно-генетические исследования штаммов вируса гриппа, изолированных из секционного материала, позволили установить связь летальной пневмонии с аминокислотными заменами аспарагиновой кислоты на аспарагин и глицин в 222 позиции рецептор-связывающего сайта.

Глава 4 посвящена оценке эффективности препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты при неосложненном гриппе у госпитальных пациентов. Показана эффективность препарата при неосложненном течении гриппа у пациентов без факторов риска, а также целесообразность включения имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексную терапию гриппа среднетяжелого течения, осложненного вирусно-бактериальной пневмонией.

Автором при выполнении исследования выполнены поставленные задачи, получены достоверные результаты, отраженные в выводах.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования, его основные положения, идеи и выводы нашли отражение в 9 научных работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в журналах из перечня международной базы

цитирования (Scopus/WOS/Pab Med), в 2 статьях в журналах RSCI, в 1 статье в журнале, рекомендованном ВАК Российской Федерации и РУДН.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание работы и раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Замечания по работе

Замечания: принципиальных замечаний по работе нет. В оформлении текста есть некоторые недочеты, обусловленные, по-видимому, техническими погрешностями.

В процессе рассмотрения диссертации возникли следующие вопросы, которые не снижают общую положительную оценку работы:

1. Имеются погрешности в тексте, требующие исправления – в одном месте гриппозная инфекция, в другом – грипп ???
2. В сравнении значился грипп А (H3N5) – данных нет.
3. Почему с 15г пневмонии % увеличивался, а летальность – к 0?
4. Выводы – совместить 4,2 и 3. Вывод 2 – не раскрыт полностью согласно задачам.
5. В практических рекомендациях – определить, изучить, установить – необходимо указывать для чего? 4,6 – можно объединить.
6. С опубликованных статей автор значится 5 и более автором.....

Заключение

Диссертационное исследование Кружковой Ирины Сергеевны «Грипп А(H1N1)pdm09: клинико-вирусологическая характеристика в эпидемические сезоны 2009-2020 гг., стратегии противовирусной терапии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – оптимизация терапии гриппозной инфекции, вызванной новым пандемическим вирусом А(H1N1)pdm09, имеющей важное значение для практического здравоохранения РФ. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,

утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Кружкова И. С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 622 от 1 июля 2015 года.), необходимых для работы диссертационного совета ПДС 0300.010

Официальный оппонент:

профессор кафедры инфекционных болезней

и эпидемиологии л/ф

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России

доктор медицинских наук по специальности

3.1.22 – Инфекционные болезни

д.м.н., доцент

Нагибина М.В.

Подпись Нагибиной М.В. заверяю

1127006, Российская Федерация,

город Москва, улица Долгоруковская, дом «А24»

+7 (495) 609-67-00

E-mail: msmsu@msmsu.ru

