

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Зайцева Андрея Алексеевича на диссертацию Кружковой Ирины Сергеевны «Грипп А(Н1N1)pdm 09: клинико-вирусологическая характеристика в эпидемические сезоны 2009-2020гг., стратегии противовирусной терапии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы исследования

Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, являющийся реассортантом двух генетических линий гриппа свиней – американского и евроазиатского, в 2009 г. вызвал пандемию в широких слоях не иммунного населения разных стран мира. Быстро прогрессирующее вирусное поражение легких, острая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром ассоциированы со способностью пандемического вируса инфицировать нижние дыхательные пути. В Российской Федерации в 2009 г. был отмечен наиболее высокий коэффициент заболеваемости (419,9 на 100 тыс. населения) и абсолютный показатель смертности (941 случай), средний возраст умерших составил 39 лет. Более высокую смертность в старших возрастных группах отметили в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг., средний возраст умерших от гриппа в 2016 г. составил 56 лет. Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 после пандемии продолжал циркулировать и вызывать заболеваемость с наибольшей частотой госпитализаций в сезонах с высокой долей активности вируса (2010-2011 гг., 2012-2013 гг., 2015-2016 гг., 2019-2020 гг.).

Представленная работа выполнена на актуальную тему. Полученные результаты расширяют знания о клинико-патогенетической картине заболевания, вызванного вирусом гриппа, обладающего двойной рецепторной специфичностью. Поставленные задачи в полной мере соответствуют цели диссертационной работы. Результаты

исследования, полученные автором, послужили основанием для оптимизации диагностического алгоритма, правильной оценки клинической картины с выделением основных синдромов и алгоритма лечения с целью профилактики осложнений.

В связи с вышеизложенным, научная новизна диссертационной работы И.С. Кружковой не вызывает сомнений.

Научная н новизна результатов диссертации

Научная новизна исследования и полученных результатов заключается в получении новых данных:

- на основании проведенной работы представлена сравнительная характеристика гриппа A(H1N1)pdm09 в период с 2009 г. по 2020 г. Клиническая картина заболевания характеризуется интоксикацией, поражением дыхательных путей, диареей.

- выявлены аминокислотные замены D/N, D/G в 222 позиции сайта первой субъединицы гемагглютинаина в секционном биоматериале умерших пациентов с осложненным течением гриппа A(H1N1)pdm09. Замены идентифицированы методом сиквенса вирус-специфической РНК и изоляцией трех штаммов-мутантов, депонированных в Государственную Коллекцию вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России и GenBank.

- установлено, что в 2009-2010 гг. преобладала госпитализация пациентов в возрасте 18-30 лет (62,9%), доля пациентов от 51 до 60 лет была выше в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. в сравнении с сезоном 2009-2010 гг. ($p < 0,001$). Пациенты старше 70 лет достоверно преобладали в период эпидемического сезона 2019-2020 гг. в сравнении с пандемическим периодом ($p < 0,001$).

- в возрастной структуре умерших в 2009-2011 гг. лица до 30 лет составили 41,7%. В сезоне 2015-2016 гг. увеличилась летальность в старшей возрастной группе: 55,6% умерших были старше 50 лет.

- показана терапевтическая эффективность препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в терапии не

осложненного гриппа A(H1N1)pdm09, а так же доказана целесообразность включения препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в комплексную терапию гриппа, осложненного бактериальной инфекцией.

- оптимизирован алгоритм обследования и лечения пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09, учитывающий эпидемиологический анализ, этиологическую роль вируса в текущем эпидемическом сезоне, коморбидный фон и факторы риска, включающий оценку клиническо-лабораторных данных с оценкой дыхательной недостаточности и назначение терапии в зависимости от риска развития осложненного и неосложненного течения.

Ценность для науки и практики результатов работы

Полученные автором новые данные о клинико-патогенетической картине гриппа A(H1N1)pdm09 усовершенствуют знания о развитии первичного вирусного поражения легких. Изучение факторов риска тяжелого течения на современном методическом уровне позволило выявить связь риска тяжелого течения и летальности с отсутствием противовирусной терапии в ранние сроки болезни, поздней госпитализацией и сопутствующей патологией. Персонифицированный подход с учетом алгоритма обследования и ранней противовирусной терапии позволит усовершенствовать эффективность медицинской помощи, начиная с амбулаторного этапа.

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу врачей инфекционистов ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ», а также используются в лекциях в рамках научно-практических конференций с участием лечебных учреждений Москвы и других регионов Российской Федерации.

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

Достоверность полученных автором результатов определяется достаточным объемом материала – проанализировано 979 случаев гриппа, включающего клиническое наблюдение, а так же ретроспективный анализ историй болезни с тяжелой формой гриппа А(Н1N1)pdm09. Полученные автором результаты статистически обработаны с помощью современных компьютерных программ.

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.)

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы

Основные результаты диссертационной работы, полученные автором отражены в научных публикациях в период с 2010-2020 гг. За последние 5 лет по материалам диссертации опубликовано 9 работ: 1 статья в рекомендованном ВАК Российской Федерации для публикации результатов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из них 3 - в индексируемых в базе зарубежных данных Scopus/WOS/PabMed и 2 статьи в журналах RSCI.

Личный вклад соискателя в исследование

Автором осуществлена организация научных исследований по всем разделам диссертационной работы: отбор пациентов, лечение, динамическое наблюдение в течение госпитального периода, забор биологического материала, оценка клинических, лабораторных данных и результатов лечения. Автором проведен сравнительный анализ особенностей течения гриппа А(Н1N1)pdm09 у госпитальных пациентов, проанализированы риски тяжелых форм гриппа. На основании полученных результатов автором проведен статистический

анализ, сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 195 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения и списка литературы. Включает 8 клинических примеров, 39 таблиц и 42 рисунка.

Введение раскрывает актуальность выбранной темы и показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Сформулирована цель и соответствующие ей задачи.

Первая глава представляет собой обзор литературы, раскрывающий все стороны проблемы гриппозной инфекции, вызванной в 2009г. вирусом с новыми антигенными свойствами, современное состояние диагностики и лечения. Вторая глава подробно представляет методологию и методы исследования, включающие дизайн, группы пациентов, включенных в исследование, лабораторные методы, с использованием клинических лабораторных тестов, вирусологических и молекулярно-генетических исследований.

В третьей главе представлен анализ клинической характеристики пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 в сравнительном аспекте в эпидемических сезонах с преобладающей активностью пандемического вируса в период 2009-2020 гг. Показано, что в возрастной структуре госпитализированных пациентов в период 2009-2011гг. преобладали лица от 18 до 30 лет (62,9%), в эпидемических сезонах 2012-2013 гг, 2015-2016 гг, и 2019-2020 гг. увеличилось число пациентов старших возрастных групп. С помощью современных статистических методов достоверно доказаны факторы риска тяжелого течения в разных возрастных группах. Автор подчеркивает важность отсутствия ранней противовирусной терапии в развитии тяжелых осложнений и возможность появления мутаций на этом фоне еще при жизни пациента. При молекулярно-генетических исследованиях штаммов вируса гриппа, изолированных из секционного материала, проведено

секвенирование рецептор-связывающего домена первой субъединицы гемагглютинаина. Установлена связь клинической формы, характеризующейся развитием вирусной пневмонии, с изоляцией вируса-мутанта с аминокислотными заменами аспарагиновой кислоты на аспарагин и глицин в 222 позиции рецептор-связывающего сайта.

В четвертой главе проведена оценка эффективности препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты при неосложненном гриппе у госпитальных пациентов, подтверждающая более быстрое исчезновение клинических симптомов и предупреждение развития осложнений. Подводя итог проведенному исследованию, автор сформулировал логичные выводы и практические рекомендации.

Содержание автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, освещает методы исследования проведенной работы, основное содержание диссертации, автор представляет научное обоснование положений, выносимых на защиту.

Замечания по работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Кружковой Ирины Сергеевны «Грипп А(Н1N1)pdm 09: клинико-вирусологическая характеристика в эпидемические сезоны 2009-2020гг., стратегии противовирусной терапии», представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по оптимизации диагностики и лечения гриппа А(Н1N1)pdm09, имеющей важное значение в области инфекционных болезней.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 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 Ирина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен 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:

Главный пульмонолог

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

д.м.н., профессор

А.А. Зайцев

23 апреля 2024 г.

Подпись Зайцева А.А. заверяю.



В.А. Терещенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства Обороны Российской Федерации

Адрес: 105094, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3

8 (499) 263-55-55

E-mail: gvkg@mil.ru