

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Авдеевой Марины Геннадьевны на диссертационную работу Кружковой Ирины Сергеевны по теме: «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 диссертационной работы. Последние два десятилетия характеризуются возникновением пандемий, вызванных возбудителями новых и возвращающихся вирусных инфекций – грипп А(Н1N1)pdm09 и COVID-19. Претерпев генетические изменения, возбудитель попал в человеческую популяцию с широким охватом населения многих стран.

Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, вызвавший падению 2009 г., являющийся реассортантом двух генетических линий гриппа свиней – американского и евроазиатского. Быстро прогрессирующая вирусная пневмония, острая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром ассоциированы со способностью пандемического вируса инфицировать нижние дыхательные пути. В Российской Федерации наиболее высокий коэффициент заболеваемости и летальности отмечен в 2009-2010гг. и в 2015-2016гг. в 2009 г. Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 после пандемии продолжает 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.) Кроме того, к настоящему времени в мире сложилась тревожная эпидемическая ситуация, характеризующаяся ростом числа эпизоотий, связанных с вирусами гриппа А птиц – H5N1, H7N9, H5N6, а так же случаями заболевания людей с высокой летальностью.

Необходимо подчеркнуть важность и актуальность вопросов лечения гриппозной инфекции. Небольшой спектр противовирусных препаратов с прямым механизмом действия, узкое терапевтическое окно, а также высокий

риск развития резистентности подчеркивают актуальность вопросов лечения гриппа.

Таким образом, диссертационное исследование, направленное на изучение клинико-эпидемиологических особенностей гриппа А(Н1N1)pdm09 с детальным анализом и выявлением факторов риска является несомненно актуальным и своевременным.

Научная новизна результатов диссертации. На основании проведенной работы представлена сравнительная характеристика гриппа А(Н1N1)pdm09 в период с 2009г. по 2020г. Установлены клинические проявления заболевания, отличающие картину пандемического гриппа от сезонного. Детально описаны летальные случаи и их связь с мутацией вируса и аминокислотными заменами D/N, D/G в 222 позиции сайта первой субъединицы гемагглютинина в секционном биоматериале пациентов с осложненным течением гриппа А(Н1N1)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.

Показано, что в период пандемии (2009-2010гг.) преобладала госпитализация пациентов в возрасте 18-30 лет (62,9%), доля пациентов от 51 до 60 лет была выше в эпидемическом сезоне 2012-2013гг. в сравнении с сезоном 2009-2010гг. ($p < 0,001$). В период эпидемического сезона 2019-2020гг. госпитализированных пациентов старше 70 лет было достоверно больше в сравнении с пандемическим периодом ($p < 0,001$). В возрастной структуре умерших в 2009-2011гг. лица до 30 лет составили 41,7%. В сезоне 2015-2016гг. увеличилась летальность в старшей возрастной группе: 55,6% умерших были старше 50 лет.

Определена терапевтическая эффективность препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты в терапии неосложненного гриппа А(Н1N1)pdm09 и доказана целесообразность включения препарата в

комплексную терапию внебольничной пневмонии, развившейся в качестве осложнения гриппа.

Оптимизирован алгоритм диагностики и лечения пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09, учитывающий эпидемиологический анализ, этиологическую роль вируса в текущем эпидемическом сезоне, сопутствующие заболевания и другие факторы риска.

Ценность для науки и практики результатов работы. Теоретическая и практическая значимость полученных результатов диссертационной работы Кружковой И.С. подтверждена актуальностью темы, поставленными целью и задачами. Автором получены новые данные о клинико-патогенетической картине гриппа А(Н1N1)рdm09 у госпитализированных пациентов. Результаты работы усовершенствуют знания о высоком риске развития первичной вирусной пневмонии, ассоциированной с вирусами-мутантами. Установлена связь риска тяжелого течения и летальности с отсутствием противовирусной терапии в ранние сроки болезни. Персонифицированный подход с учетом алгоритма обследования и ранней противовирусной терапии позволит оптимизировать тактику ведения пациентов и усовершенствовать эффективность медицинской помощи.

Полученные результаты диссертационного исследования являются научно значимыми и 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. Диссертация Кружковой И.С. базируется на репрезентативном объеме анализируемого материала и современных методологических подходов. Основную группу составили 500 госпитальных пациентов с лабораторно подтвержденным

диагнозом грипп А(Н1N1)pdm09 различной степени тяжести. Ретроспективно проведен анализ 73 историй болезни пациентов ОРИТ. Проведена оценка эффективности препарата имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты, обладающего иммунологическим и вторичным противовирусным действием у пациентов среднетяжелой формы гриппа, включая осложненных пневмонией.

Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами статистического анализа. При анализе качественных признаков применялся точный критерий Фишера. Для проверки достоверности гипотез использовались непараметрические критерии Манна-Уитни, Уилкоксона. Оценке комплексного влияния факторов на риск смерти использовали метод регрессии Кокса. Выводы диссертации основаны на собственных результатах и отражают суть выполненной работы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы. Основные результаты диссертационной работы, полученные автором отражены в научных публикациях в период с 2010-2020гг. 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/PubMed и 2 статьи в журналах RSCI.

Личный вклад соискателя в исследование. Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России 31 марта 2014 г., протокол № 1 и выполнена в соответствии с основными направлениями научной деятельности.

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, подготовленные публикации проведены при личном участии автора.

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.

В введении раскрывается актуальность выбранной темы и показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированы цель и соответствующие ей задачи, положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор современной научной литературы, освещены вопросы экологии вируса, межпопуляционного взаимодействия, зооантропонозной теории происхождения пандемических штаммов. Подробно представлено современное состояние проблемы диагностики и лечения гриппа А(Н1N1)pdm09.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, включающие дизайн, группы пациентов, лабораторные методы с использованием клинических лабораторных тестов, вирусологических и молекулярно-генетических исследований. Комплексное обследование пациентов включало общий анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенографию и КТ легких.

В третьей главе, которая включает 6 разделов, представлен анализ клинической картины гриппа А(Н1N1)pdm09 в период пандемии в сравнительном аспекте с последующими эпидемическими сезонами. Показано, что в возрастной структуре госпитализированных пациентов в период 2009-2011гг. преобладали лица от 18 до 30 лет (62,9%), в эпидемических сезонах 2012-2013гг, 2015-2016гг, и 2019-2020гг. увеличилось

число пациентов старших возрастных групп. С помощью статистического метода Кокса достоверно показаны факторы риска тяжелого течения в разных возрастных группах. При молекулярно-генетических исследованиях штаммов вируса гриппа, изолированных из секционного материала установлена роль аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на аспарагин и глицин в 222 позиции рецептор-связывающего сайта с летальной вирусной пневмонией.

Автором проанализированы группы пациентов с определением взаимосвязи тяжести гриппа со сроками начала противовирусной терапии, клинической картины и коморбидным фоном.

В четвертой главе, которая включает 2 раздела представлены результаты оценки эффективности препарата имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты при неосложненном гриппе у госпитальных пациентов. Показана эффективность препарата при включении в комплексную терапию вирусно-бактериальной пневмонии среднетяжелого течения, осложнившей грипп.

Подводя итог проведенному исследованию, автор сформулировал логичные выводы и практические рекомендации.

Работа хорошо иллюстрирована показательными клиническими примерами, отражающими эффективность лечения при разной тяжести течения гриппа и схемах терапии.

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.

Вопросы к соискателю:

1. При изучении взаимосвязи мутаций в гене гемагглютинина вируса A(H1N1)pdm09 с летальными случаями, проводилось ли сравнение со штаммами вирусов, выделенных от пациентов со среднетяжелым

течением гриппа? Какова вероятность того, что выявленные мутации являются типичными для циркулирующих штаммов гриппа?

2. В чем выразилась эффективность Ингавирина® в комплексной терапии среднетяжелого течения гриппа А(Н1N1)pdм09, осложнившегося развитием пневмонии? Можно ли привести интегральный показатель его эффективности?

Заключение. Диссертационное исследование Кружковой Ирины Сергеевны «Грипп А(Н1N1)pdм 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 решена важная научная задача: представлена клиническая картина пациентов с гриппом А(Н1N1)pdм09 с разной степенью тяжести, связи факторов риска с коморбидным статусом, предложена оптимизация алгоритма диагностики и лечения гриппа А(Н1N1)pdм09, имеющих 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.

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 г.), необходимых для работы диссертационного совета ПДС 0300.010

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней
и фтизиопульмонологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук (14.01.09)

профессор

Марина Геннадьевна Авдеева

24.04.2024

Подпись доктора медицинских наук профессора М.Г. Авдеевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России

доктор философских наук

профессор

Татьяна Афанасьевна Ковелина

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д.4

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Телефон: 8 (861) 268-36-84; сайт <http://www.ksma.ru>; mailcorpus@ksma.ru

Отзыв официального оппонента Авдеевой М.Г. дан на диссертацию Кружковой Ирины Сергеевны на тему «Грипп А(Н1N1)pdm 09: клинико-вирусологическая характеристика в эпидемические сезоны 2009-2020гг., стратегии противовирусной терапии».