

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук,
заведующего кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и
дерматовенерологии **ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ** профессора
Яковлева Алексея Авенировича

о научно-практической значимости диссертации

ГРИШИНА ИГОРЯ СТАНИСЛАВОВИЧА

**НА ТЕМУ: «СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, РАЦИОНАЛЬНАЯ
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ГРИППА А У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ»,**
представленную в Совет по защите докторских и кандидатских диссертаций
Д 215.002.01 при ФГКВУ ВПО «Военно-медицинская академия
им. С.М.Кирова» МО РФ на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.09. – инфекционные болезни

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с
соответствующими отраслями науки и практической деятельности.**

Кластер острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) занимает первое место по заболеваемости среди инфекционных заболеваний. Из ежегодно болеющих ОРВИ 500 млн человек у 3–5 млн человек инфекция протекает в тяжелой форме. При этом почти ежегодная высокая заболеваемость гриппом не имеет тенденции к снижению. В Российской Федерации заболеваемость гриппом за последнее десятилетие лет в период эпидемических сезонов охватывала около 14,0% взрослого населения, нанося большой экономический ущерб. Мировой опыт изучения пандемии гриппа 2009 года позволил исследовать реассортант нового пандемического штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdm09), разработать молекулярно-биологическую диагностику этого вируса, определить характерные черты и усовершенствовать терапию. Высокий уровень заболеваемости гриппом отмечается также и в Вооруженных Силах (ВС) РФ, где в условиях скученности и казарменного размещения легко реализуется воздушно-капельный механизм передачи. К тому же воздействие неблагоприятных природных факторов во время боевой и учебной подготовки является дополнительным предиктором высокой заболеваемости гриппом и ОРВИ у

военнослужащих лиц. Грипп и связанные с ним осложнения – одна из причин временной негодности к военной службе. По данным медицинской службы Министерства обороны РФ именно эпидемические подъемы заболеваемости гриппом определяют высокий показатель пневмоний у военнослужащих. В связи с этим, предпринятая автором попытка изучения этиологической структуры циркулирующих сезонных типов вируса гриппа у военнослужащих, клинической характеристики и методов этиотропной терапии, безусловно, актуальна и востребована в системе военного здравоохранения Вооруженных Сил РФ.

Диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ под руководством доктора медицинских наук, профессора Жданова Константина Валерьевича.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы, их достоверность. Поставленная автором цель отражает суть диссертационного исследования. Решение научных задач соответствует цели исследования, полно представлено в выводах. Комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, а также анализ учетно-отчетной медицинской документации 659 индивидуальных регистрационных карт пациентов с гриппом А за период с 1997 по 2014 год позволило автору научно обосновать и внедрить в практику систему диагностики, лечения и динамического наблюдения в рамках военного здравоохранения Министерства обороны (МО) РФ.

В работе использовали современные методы диагностики (лабораторные и инструментальные), для верификации гриппа и исключения других острых респираторных заболеваний (ОРЗ) применяли современные вирусологические и серологические методы исследования. При обследовании пациентов оценивали клинические и вирусологические показатели. Общий

объем выполненных клинических, лабораторных и инструментальных исследований составил 5792 позиций, что свидетельствует о достаточно большом фактическом материале.

Для статистического анализа полученных данных автор использовал персональный компьютер и прикладную программу STATISTICA for Windows 8.0. При этом использовали модули описательной статистики – определение числовых характеристик переменных, средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m_x), непараметрической статистики – определение различия частоты встречаемости признака в независимых выборках по критерию χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера, χ^2 с поправкой Йетса.

За достоверность различия (p) по t-критерию Стьюдента и χ^2 -критерию Пирсона в независимых выборках и по точному критерию Фишера принимали $p < 0,05$.

Достаточный объем наблюдений и проведенных исследований, применение современных методик, адекватных поставленным задачам, глубокая всесторонняя статистическая обработка полученных результатов обосновывают достоверность научных положений, выдвигаемых автором, выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационном исследовании показано, что в ВС РФ заболеваемость гриппом А ежегодно сохраняется на стабильно высоком уровне и вызвана она различными серологическими типами вируса гриппа А. Наряду с общими закономерностями распространения гриппа А в период эпидемического сезона (смешанные эпидемии, преобладание доли гриппа А(Н3N2) над гриппом А(Н1N1), постепенные изменения антигенных свойств вирусов гриппа с заменой сезонных штаммов и др.) выявлены особенности,

требующие ведения мониторинга этиологической картины возбудителей, разработки новых подходов к проведению профилактических мероприятий и совершенствованию терапии гриппа. Автором установлено, что у военнослужащих и у гражданских лиц этиологическая природа повышенной заболеваемости гриппа во все годы не была аналогичной. Она была вызвана в эпидемические периоды различными штаммами гриппа А у военных и у гражданских лиц.

На основании анализа у военнослужащих клинической картины гриппа, вызванного различными штаммами вируса А, отмечено, что при гриппе А(Н1N1)pdm09 по сравнению с сезонным гриппом А(Н1N1) и гриппом А(Н3N2) чаще наблюдается в среднетяжелая и тяжелая форма заболевания, что выражается в большей продолжительности общей и фебрильной лихорадки, а также развитием более тяжелых осложнений в виде двусторонних полисегментарных пневмоний.

Также было отмечено, что односторонние пневмонии были характерны для гриппа А(Н3N2) и сезонного гриппа А(Н1N1), в то время как при гриппе А(Н1N1)pdm09 с одинаковой частотой регистрировались как односторонние, так и двусторонние пневмонии. При этом для сезонных серотипов гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2) было характерно поражение одного-двух сегментов легких, а при пандемическом штамме вируса А(Н1N1)pdm09 поражение легких возникало в поздние сроки и носило полисегментарный двусторонний характер.

Диссертантом была проведена сравнительная оценка эффективности проводимой этиотропной терапии гриппа А с применением противовирусных препаратов прямого и непрямого (препараты интерферона - ИФ и индукторы раннего интерферона - ИИФ) действия. Получены данные о наибольшей эффективности ингибитора нейраминидазы – озельтамивира (короче синдром интоксикации, лихорадочный синдром, катаральный синдром, реже развивается пневмония и другие осложнения).

Препараты с опосредованным противовирусным действием ИФ и ИИФ при назначении их в ранние сроки, а также на 3-5-й день болезни значимого лечебного эффекта не оказывали.

Автором показано, что специфическая профилактика гриппозными вакцинами при полном совпадении вакцинального и циркулирующего штаммов значительно облегчает течение гриппа А.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати. В рамках работы над диссертационным исследованием автором было опубликовано 8 печатных работ, 2 статьи в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований, полученных в настоящей работе, значительно дополняют знания об этиологической структуре и клинических проявлениях гриппозной инфекции в период эпидемических подъемов заболеваемости, расширяют показания для молекулярно-биологической идентификации серологических вариантов гриппа А.

Мониторинг циркулирующих штаммов вируса гриппа А в период эпидемического сезона позволяет выявить актуальные штаммы, что обеспечивает реализацию более эффективных профилактических мероприятий, так как при совпадении циркулирующих и вакцинальных штаммов достигается наибольший клинический эффект.

Полученные автором данные имеют существенное значение, как для науки, так и для практической медицины. Они подтверждают эффективность применения этиотропного препарата – ингибитора нейраминидазы

озельтамивира при лечении тяжелых форм гриппа А.

Результаты работы используются в ведомственных нормативных и рекомендательных документах и внедрены в научную, учебную и лечебно-диагностическую работу кафедры и клиники инфекционных болезней ВМедА им. С. М. Кирова, инфекционных центров и отделений госпиталей МО РФ. Изданы методические рекомендации по диагностике, лечению, диспансерному наблюдению и профилактике ОРЗ и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации.

Структура и содержание работы, степень ее завершенности.

Диссертация имеет классическое построение и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Объем диссертации составляет 135 страниц машинописного текста. В работе приведены 42 таблицы и 4 рисунка. Список литературы включает 232 источника, из которых 164 отечественных и 68 зарубежных авторов.

Во введении обоснованы актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Цель исследования поставлена конкретно, задачи соответствуют поставленной цели. Принципиальных замечаний по этому разделу нет.

В главе первой "Обзор литературы" автор отражает широкий спектр исследований, выполненных в мире по данному вопросу. Изложенные данные полностью подтверждают актуальность и научную новизну темы исследования. Обзор литературы написан хорошим языком, легко читается.

Методическая часть работы подробно изложена во второй главе "Материалы и методы". Методы статистической обработки аргументированы, адекватны поставленным задачам.

Разделы диссертации, отражающие результаты собственных

исследований, имеют сходное структурное построение. В них дана развернутая комплексная этиологическая структура гриппа А у военнослужащих, клинические особенности гриппа, вызванного различными серотипами вируса. Проведен сравнительный анализ заболеваемости гриппом у военнослужащих и гражданских лиц в эпидемические сезоны с 2001 по 2013 годы. Дан сравнительный анализ антигенного состава гриппозных вакцин и циркулирующих вирусов гриппа. Подробно проанализирована эффективность специфической профилактики и современных противовирусных препаратов в терапии гриппа А.

Выводы работы логично вытекают из данных, полученных автором.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования к настоящему времени внедрены в научную, учебную и лечебно-диагностическую работу кафедры и клиники инфекционных болезней ВМедА им. С. М. Кирова, а также инфекционных центров и отделений госпиталей МО РФ.

Выводы и практические рекомендации, полученные в ходе настоящего диссертационного исследования, способствовали усовершенствованию единой системы оказания медицинской помощи военнослужащим, больных гриппом А. Выпущены методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ОРЗ и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации, утвержденные Начальником Главного Военно-медицинского управления МО РФ (2015 г.).

В целом, материалы диссертации могут найти применение во всех профилирующих отделениях лечебных учреждений при наблюдении и лечении больных гриппом А, а также проведении профилактических мероприятий.

Содержание автореферата. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Изложен доступно, понятно и полно.

Замечания, недостатки и вопросы.

1. В первом положении, выносимом на защиту «Особенности военной службы и широкое внедрение специфической профилактики военнослужащих изменяют этиологическую структуру гриппа А у лиц молодого возраста из организованных коллективов» имеется смысловая неточность. По-видимому, автор имел в виду различную этиологическую структуру гриппа у гражданских и военнослужащих лиц.

2. Встречаются небольшие опечатки. В разделе «Практическая значимость»: «При развития двухсторонней, полисегментарной пневмонии»; в автореферате стр.6, подпись под рисунком 1 «Блок-схема сконирования» и другие. Иногда встречаются стилистические ошибки: «Осложнения (пневмонии) протекают более тяжелее...».

Замечания носят непринципиальный характер и не влияют на положительную оценку работы. Также имеются вопросы к автору.

1. Какова, на Ваш взгляд, причина отсутствия аналогичной структуры заболеваемости у военнослужащих и гражданских населения в эпидемические сезоны?
2. Можете ли Вы указать, наблюдались ли у привитых пациентов при ассоциации циркулирующих и вакцинальных штаммов осложнения гриппа, и какие именно?

Заключение

Диссертационная работа Гришина Игоря Станиславовича «Современные особенности течения, рациональная вакцинопрофилактика и терапия гриппа А у военнослужащих» является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача по изучению этиологической структуры гриппа А в период эпидемических сезонов и клинических проявлений гриппа А, вызванного различными серотипами, а также специфической профилактики и терапии гриппа у военнослужащих, что имеет важное научное и практическое значение для

инфектологии.

По своей актуальности, новизне проведенных исследований, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Яковлев Алексей Авенирович – доктор медицинских наук профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский
государственный университет» Правительства РФ,
заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и
дерматовенерологии



Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9.

Тел: +7 (812) 328-20-00 Эл.почта: spbu@spbu.ru, сайт: spbu.ru

«01» октября 2015 г.

*Копии руки Яковлева А.А.
уважаемую*

Ирина Юрьевна



Суворова О.С.

с.п.м.т