

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Гасилиной Елены Станиславовны, о научно-практической значимости диссертации Трушкиной Анны Владимировны на тему «КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия»

1. Актуальность выполненного исследования обусловлена:

- Высокой распространенностью ОРВИ у детей, на долю которых в структуре заболеваемости у детей приходится около 90%. Среди детей младшего возраста ОРЗ составляют 65% от всех регистрируемых заболеваний, являясь одной из основных причин их госпитализаций.
- Значительным экономическим бременем, ложащимся на систему здравоохранения и семьи больных. Острые респираторные заболевания сопровождаются материальными потерями как за счет прямых расходов на лечение детей, так и в связи с временной нетрудоспособностью родителей, учитывая необходимость ухода за больным ребенком.
- Отсутствием четких рекомендаций по выбору стартовой этиотропной терапии с учетом ведущего синдрома в клинической картине заболевания, эпидемического сезона и возраста пациента. Существующие рекомендации по выбору этиотропного препарата строятся на знании этиологического агента, что не всегда возможно, особенно на амбулаторном этапе
- Проблемой повышения эффективности терапии острых респираторных заболеваний у детей.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

- Обоснованность основных научных положений и выводов базируется на объективном анализе большого фактического материала, использованным автором в работе. В основу работы А.В. Трушкиной легли данные собственных наблюдений за больными с гриппом и другими ОРВИ. На первом этапе исследования для изучения эпидемиологии острых респираторных заболеваний у детей с целью установления региональных особенностей циркуляции возбудителей выделена группа 670 пациентов в возрасте от 1 месяца до 15 лет с уточненной этиологией заболевания. На

втором этапе исследования были выявлены клинические особенности течения острых респираторных заболеваний в зависимости от этиологии у 250 детей (164 ребенка с гриппом, 41 ребенок с парагриппом, 25 детей с аденовирусной инфекцией и 20 детей с респираторно-синцитиальной инфекцией). На третьем этапе с учетом выделенных ключевых клинических синдромов, влияющих на выбор стартовой этиотропной терапии, у 338 детей изучалась клиническая и фармакоэкономическая эффективность этиотропной терапии

- Спектр оцениваемых показателей достаточен для проведения полноценного анализа и получения достоверных выводов, сформулированных в настоящей диссертации. Автором грамотно использован современный математический аппарат для проведения статистической обработки материалов исследования по принципам доказательной медицины.
- В результате проведенной работы А.В. Трушкиной сформулированы выводы, отражающие клинко-эпидемиологические особенности течения острых респираторных заболеваний у детей на современном этапе, клиническую эффективность стартовых этиотропных препаратов в зависимости от ведущих клинических синдромов, дифференцированный подход к этиотропной терапии в комплексном лечении острых респираторных заболеваний у детей.
- Диссертация обладает высокой степенью новизны. Научной новизной обладают данные о региональных особенностях циркуляции респираторных вирусов, особенностях течения и клинической картины гриппа в различные годы наблюдения, включая высокопатогенный грипп А(Н1N1)/Калифорния/09. Доказано, что типичным в клинике гриппа остается наличие гриппоподобного синдрома, несмотря на изменение клинической картины в связи с появлением пандемического гриппа. Обосновано выделение гриппоподобного синдрома как основного в выборе этиотропной терапии. Показана необходимость учета эпидемического сезона, повышающего вероятность до лабораторной постановки диагноза – «Грипп», что имеет ключевое значение в выборе препаратов прямого противовирусного действия. Обоснована клиническая и экономическая эффективность использования данного принципа при назначении стартовой этиотропной терапии ОРЗ. На основе анализа полученных результатов Трушкиной Анной Владимировной разработан алгоритм дифференцированного подхода к стартовой этиотропной терапии острых респираторных заболеваний у детей с учетом эпидемического сезона, ведущего клинического синдрома и возраста пациентов.

- Высокий методический уровень клинических исследований со статистической обработкой материала с использованием методов доказательной медицины, достаточное количество наблюдений позволяет считать, что научные положения и выводы высоко достоверны. Использованный современный комплекс методов исследования адекватен поставленным задачам. Выводы диссертации соответствуют цели и задачам работы, отражают сущность исследования.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

- Высокая оценка научно-практической значимости результатов исследования обусловлена тем, что автором разработаны предложения по оптимизации этиотропной терапии гриппа и других ОРВИ у детей. Эти предложения базируются на результатах клинико-лабораторного обследования, полученных автором лично.
- Разработанный дифференцированный подход выбора стартовой этиотропной терапии острых респираторных заболеваний у детей позволяет повысить эффективность лечения, сокращая длительность и тяжесть клинических проявлений, уменьшает частоту осложнений на 13 - 28,5%.
- В клиническую практику внедрен алгоритм дифференциального выбора этиотропного препарата при ОРЗ у детей с учетом выделения основного клинического синдрома (гриппоподобного синдрома), эпидемического сезона и возраста пациента, что облегчает врачам педиатрам и врачам общей практики выбор этиотропной терапии с первого дня заболевания.
- Все вышеизложенное подтверждает научную новизну и значимость работы для теоретической и практической медицины.
- Алгоритм дифференцированного выбора этиотропного препарата при ОРЗ у детей с учетом клиники гриппоподобного синдрома, эпидемического сезона и возраста пациента внедрен в практическую деятельность БУЗ ВО ОДКБ №2 и детских городских поликлиник г. Воронежа; в учебную и клиническую практику кафедры детских инфекционных болезней при проведении практических занятий со студентами 6 курса педиатрического факультета ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

4. Оценка содержания диссертации

- Диссертация написана по классическому принципу: Диссертация изложена на 142 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций и списка литературы, включающего 167 отечественных и 97 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 34 рисунками.

- **Введение** отражает актуальность, четко сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.
- В главе «Обзор литературы» автором использован большой литературный материал, позволяющий в полной мере оценить современное состояние вопроса о проблеме гриппа и других ОРЗ у детей. Результаты литературного обзора позволили автору грамотно сформулировать актуальность, задачи исследования, решение которых и позволило ей достичь поставленной цели. Объем (29 страниц) – оптимален. Принципиальных замечаний по содержанию обзора литературы нет.
- В главе, посвященной характеристике обследованных больных и методикам обследования лаконично представлен дизайн научного исследования. Обращает внимание многообразие методов исследования – клинические, лабораторные, функциональные, статистические. Протокольные методы ведения пациентов с применением современных специальных методов лабораторных исследований убеждает в их высокой информативности и точности для верификации диагноза. Дизайн исследования адекватен поставленной цели и задачам, соответствует принципам доказательной медицины. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов. В главе представлены возрастная и половая характеристика обследованных детей, критерии включения в исследуемую группу и исключения из нее, принцип формирования групп сравнения. Для производства объективных выводов и выявления закономерностей течения изучаемых процессов применялись современные методы статистического исследования.
- Глава 3. **КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ** разделена на 2 раздела.

В разделе 3.1, посвященном роль респираторных вирусов в развитии ОРЗ у детей показано, что в ходе комплексного обследования детей с ОРЗ уточнить этиологию заболевания удастся только в 1% случаев, при этом по данным статистики эти цифры еще ниже из-за поздней верификации этиологии, связанной с особенностями лабораторной диагностики. В структуре острых респираторных заболеваний с уточненной этиологией у детей ведущая роль принадлежит гриппу и другим респираторным вирусам. Этиологическая структура ОРВИ зависит от года наблюдения и возраста

пациентов. Выраженная сезонность, помогающая в верификации диагноза, отмечается только при гриппе.

Раздел 3.2. – особенности клинических проявлений при острых респираторных вирусных заболеваниях у детей. В разделе показано, что клинические дифференциально-диагностические признаки острых респираторных инфекций у детей в настоящее время крайне редко позволяют предположить этиологию заболевания. Структура осложнений в зависимости от этиологии заболевания имеет свои особенности, но не позволяет предположить этиологию ОРЗ с первых дней болезни и больше зависит от возраста пациентов. Для практической работы наиболее значимым клиническим симптомокомплексом для дифференциального диагноза ОРИ является ГПС, который с высокой долей вероятности позволяет диагностировать грипп, особенно при учете эпидемического сезона, что имеет принципиальное значение в выборе тактики терапии.

Глава 4. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОРЗ У ДЕТЕЙ разделена на 4 раздела.

В разделе 4.1. посвященном оценке эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения гриппа у детей представлены данные о том, что наиболее значимые позитивные сдвиги со стороны периферической крови в исходе терапии с применением этиотропных препаратов отмечены при лечении гриппа препаратами ингибиторов нейраминидазы, при отсутствии в лечении препаратов с противовирусной активностью положительных сдвигов со стороны крови не отмечено.

В разделах 4.2 и 4.3 приведена оценка эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения ОРЗ с гриппоподобным синдромом и без гриппоподобного синдрома у детей. Исследование эффективности этиотропных препаратов в лечении ОРЗ с гриппоподобным синдромом показало, что в сравнении с контрольной группой их назначение способствовало более быстрому выздоровлению детей, более заметной эта динамика была в группе детей получавших в составе комплексной терапии препарат умифеновир. Оценка эффективности противовирусной терапии в составе комплексного лечения ОРЗ без гриппоподобного синдрома у детей. показала наибольшую клиническую эффективность умифеновира и индукторов интерферона.

Таким образом, наиболее выраженная динамика клинических проявлений гриппа и выраженные позитивные сдвиги в общем анализе крови отмечалась у детей, получавших в составе комплексной терапии ингибитор нейраминидазы осельтамивир, реже имело место развитие осложнений (42,9% против 71,4% в группе контроля). Однако по сравнению с группой сравнения назначение умифеновира и интерферона в качестве этиотропной

терапии также способствовало более быстрому купированию основных клинических симптомов заболевания и снижению числа осложненного течения заболевания. Исследование эффективности этиотропных препаратов в лечении ОРЗ с гриппоподобным синдромом показало, что в сравнении с контрольной группой их назначение способствовало более быстрому выздоровлению детей, более заметной эта динамика была в группе детей получавших в составе комплексной терапии препарат умифеновир. У детей с ОРЗ без гриппоподобного синдрома наибольшую клиническую эффективность показал прием препаратов умифеновир и индукторов интерферона.

Учитывая полученные данные, можно сделать выводы, что оптимальнее назначать препарат с прямой противовирусной активностью (осельтамивир) детям старше года в эпидемический сезон гриппа. Однако, даже несмотря на более низкую клиническую эффективность ИНФ в качестве этиотропной терапии гриппа он остается препаратом выбора в лечении гриппа у детей раннего возраста. Назначение умифеновира наиболее целесообразно у детей с ОРЗ при наличии ГПС в неэпидемический сезон гриппа и в эпидемический сезон гриппа у детей с ОРЗ без ГПС, но учитывая возрастные ограничения данного препарата, у детей раннего возраста рекомендуется использование интерферонов в качестве этиотропной терапии. Индукторы интерферона также имеющие возрастные ограничения могут использоваться у детей старше 4 лет в неэпидемический сезон гриппа.

У детей до года при ОРЗ, вне зависимости от клинических проявлений, препаратами выбора остаются интерфероны, не имеющие возрастных ограничений.

В последнем разделе 4.4. приведен сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности различных вариантов этиотропной ОРЗ у детей. Представлены данные, о том, что оценивая фармакоэкономическую эффективность этиотропных препаратов для лечения гриппа и ОРЗ необходимо учитывать не только стоимость противовирусных препаратов, которые имеют разный ценовой диапазон, но и клиническую эффективность препарата. Так включение этиотропных препаратов в комплекс лечебных мероприятий при гриппе и ОРЗ сокращает время пребывания больных в стационаре, а также значительно снижает риск осложнений, вызываемых этими заболеваниями. Стоимость этиотропных препаратов, симптоматических средств и антибактериальной терапии незначительно влияют на конечную стоимость терапии, в то время как длительное пребывание ребенка в стационаре вследствие длительно сохраняющихся симптомов заболевания и развития осложнений, а также потеря трудового времени родителями составляет основные затраты,

определяющие социальную значимость лечения пациентов с гриппом и ОРЗ, учитывая массовость этих заболеваний.

- **В главе «ЗАКЛЮЧЕНИЕ»** автор обобщает и обсуждает полученные основные результаты научного исследования, обосновывает научные положения диссертационной работы, весь спектр выводов и практических рекомендаций.
- **Выводы** логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам.
- **Практические рекомендации** сформулированы четко, имеют значение для здравоохранения, позволяют оптимизировать лечение ОРЗ у детей
- Материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.
- В работе соблюдены принципы соответствия: цели и задач исследования, содержания автореферата и диссертации, содержания диссертации и материалов опубликованных работ. Тема диссертации соответствует научной специальности.
- По материалам диссертации опубликовано 30 работ, в том числе 3 в журналах, рекомендуемых Перечнем ВАК Российской Федерации, 1 учебное пособие.

Высоко оценивая, как содержание, так и общие итоги работы, считаю целесообразным задать ряд вопросов, разрешение которых позволит в должной мере обсудить тему настоящей диссертации:

1. Нуждается в пояснении термин ОРВИ с гриппоподобным синдромом. Существует ли он как официальный термин, приведенный в доступной литературе, или это авторское предложение? Что понимается под этим термином, и какие респираторные заболевания могут находиться в данной группе ОРЗ?

2. Какая методика взята в основу определения коэффициента экономической эффективности?

Все поставленные вопросы имеют уточняющий характер и не снижают достоинства проведенного исследования

- **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.**

Автореферат написан в соответствии с требованиями, изложен на 24 страницах, в полной мере отражает содержание и основные положения диссертации.

- **Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения.**

Диссертация Трушкиной Анны Владимировны Клинико-лабораторное обоснование дифференцированного подхода к этиотропной терапии острых

респираторных заболеваний у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук С.П. Кокоревой, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи повышения эффективности лечения детей с острыми респираторными заболеваниями, имеющей существенное практическое значение для педиатрии. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему материала, методическому выполнению, достоверности и обоснованности результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 29.09.2013, № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Трушкина А.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой детских инфекций
государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89;
Электронная почта: gasilinaes@mail.ru;
Телефон (рабочий): 8(846)9947538)
доктор медицинских наук, профессор
Гасилина Елена Станиславовна

