

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Купаева Виталия Ивановича заведующего кафедрой семейной медицины с курсом телемедицинских технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России на диссертационную работу Камаева Андрея Вячеславовича на тему: «Возрастная эволюция течения, клинико-лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность выполненной работы

Диссертационная работа А.В. Камаева «Возрастная эволюция течения, клинико-лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров» анализирует и предлагает подходы к решению проблемы, которая объединяет пульмонологическую и педиатрическую области медицинской науки – возрастной эволюции бронхиальной астмы (БА). Современное понимание патогенеза БА предполагает её хроническое, неизлечимое течение; однако в практике врачей, длительно наблюдающих большие группы пациентов с этим заболеванием, встречаются случаи спонтанной многолетней клинико-функциональной ремиссии. При этом в настоящее время отсутствуют способы выделения подгрупп пациентов, для которых возможно уменьшение объема базисной терапии при сохранении контролируемого течения БА. Поиск и сопоставление клиническо-функциональных и иммунологических маркёров заболевания, а также подходов к прогнозированию ответа на проводимое лечение, особенно актуальны в связи с социальной значимостью БА, обусловленной её высокой распространенностью.

Работа охватывает десятилетний период наблюдения репрезентативной группы пациентов с БА, в ходе которого отслеживаются клинико-функциональные (антропометрия, спирометрия, число и триггеры обострений) и лабораторные (абсолютное число эозинофилов, периостин, тимический стромальный лимфопоэтин, белок клеток Клара) данные в трех возрастных интервалах: детство, подростковый возраст и молодые взрослые. Представлены корреляции этих показателей и уровня контроля БА, а также объема базисной терапии.

Цель диссертационной работы обозначена как оценка изменений клинических, функциональных и иммунологических характеристик пациентов с исходно неконтролируемой БА в ходе долгосрочного наблюдения для составления алгоритма достижения контроля, персонализации терапии и прогнозирования клинического ответа.

Научная новизна исследования Камаева А.В. состоит в приоритетной оценке вариабельности характеристик пациентов с БА, которые определяют выделение её фенотипов. Впервые представлен комплексный анализ антропометрических, клинико-anamнестических и лабораторных критериев на протяжении взросления и смены педиатрической модели амбулаторного наблюдения на терапевтическую; доказано положительное влияние на контроль БА и риск будущих обострений нормализации массы тела, эозинофилии периферической крови и стойкие обструктивные нарушения по данным функции внешнего дыхания. Обнаруженные корреляции расширяют представление о патогенезе БА и системном характере аллергического воспалительного процесса, лежащего в его основе.

Автором впервые предложена комбинация провоспалительных (периостина, тимического стромального лимфопоэтина) и противовоспалительного (секреторный белок клеток Клара) иммунологических маркеров для прогнозирования течения БА, а также обосновано преимущество исследования их концентрации в сыворотке крови и выделены клинико-anamнестические критерии отбора пациентов для такого исследования. Обнаружены и обоснованы возрастные ограничения для определения концентрации секреторного белка клеток Клара.

В работе Камаева А.В. впервые показана равная эффективность усиления базисной терапии БА методом АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли у пациентов разных возрастных групп, а также у пациентов с наличием избыточной массы тела, эозинофилии периферической крови или высоких сывороточных концентраций провоспалительных маркеров и у пациентов без таковых. С точки зрения понимания фундаментальных механизмов иммунного ответа, интерес представляет выявленная зависимость частоты отклонений от стандартной схемы наращивания лечебной дозы аллергена при АСИТ и исходного уровня тимического стромального лимфопоэтина.

Впервые разработан и обоснован алгоритм персонализации базисной терапии БА и снижения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов при условии сохранения контролируемого течения заболевания, объединяющий фармакологические препараты и средства иммуномодуляции (АСИТ). Предлагаемый алгоритм объединяет оценку как рутинных, используемых в практике критериев, так и поисковых, перспективных иммунологических маркеров для оценки воспалительного процесса в бронхиальной стенке.

Практическая значимость полученных результатов. Диссертационная работа выполнена в условиях реальной клинической практики, в формате многолетнего диспансерного наблюдения когорты пациентов с исходно неконтролируемой БА. Выделение критериев изменения дозировок и характера базисной противовоспалительной терапии БА направлено на снижение вероятности будущих обострений заболевания и снижение нагрузки на систему здравоохранения в целом. Практическое значение имеет также и доказанная изменчивость фенотипических маркеров, поскольку на их основе принимаются решения о частоте визитов диспансерного наблюдения и объеме лекарственной нагрузки; автор предлагает конкретные календарные интервалы для повторной оценки этих критериев.

Важным представляется полученное доказательство эффективности в прогнозировании течения БА последовательной комбинации уже широко применяемых показателей (индекс массы тела, абсолютное число эозинофилов, данные спирометрии) и перспективных иммунологических маркеров (периостина, тимического стромального лимфопоэтина). Разработанный алгоритм достижения и удержания контроля заболевания применим в условиях амбулаторного наблюдения и направлен на основную массу пациентов диспансерной группы, с БА легкого и среднетяжелого течения.

Практические рекомендации и сформулированы конкретно, предназначены как врачам пульмонологам и аллергологам-иммунологам, так и участковым педиатрам, терапевтам и врачами семейной медицины.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций. В диссертации приведены результаты более, чем десяти лет наблюдения

однородной группы пациентов в условиях поликлинического звена. Проведено исследование широко спектра как привычных клиничко-анамнестических и лабораторных показателей, данных валидизированных вопросников, так и новых маркеров активности аллергического воспаления. Большой массив фактических данных, воспроизводимость результатов, адекватный статистический аппарат, сочетание лонгитудинальных и кросс-секционных наблюдений, сопоставление и анализ разных возрастных подгрупп обеспечивают достоверность полученных результатов.

Представленные автором выводы соотносятся с задачами и целью исследования; они логично вытекают из содержания работы. Представленное диссертационное исследование имеет самостоятельное научное значение, проведено с соблюдением актуальных методических требований, и имеет большое практическое значение.

Основные положения диссертации доложены на российских и международных медицинских конгрессах и конференциях, представлены в 29 публикациях, в том числе в 18 статьях в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора. Фактические данные (в т.ч., объективные осмотры, сбор и анализ вопросников, результаты спирометрии и лабораторных тестов, данные аллергообследований) собраны, систематизированы и проанализированы непосредственно автором. В научных публикациях, как индивидуальных, так и написанных в соавторстве, Камаеву А.В. принадлежит решающий вклад в разработку концепции, обсуждение результатов и написание статей. Внедрение достигнутых результатов научной деятельности в практическое здравоохранение, научную и образовательную работу кафедры осуществлены автором лично.

Анализ материалов, методов исследования и содержания диссертации. Диссертация напечатана на 215 страницах, структура работы традиционная, включает введение, обзор литературы, три главы материалов собственных исследований, обсуждение достигнутых результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, в составе которого 240

источников: 75 на русском языке и 165 англоязычных. Полученные результаты скомпонованы в 42 таблицы, 15 рисунков и три клинических примера.

Во «Введении» убедительно показаны актуальность обсуждаемой проблемы и новизна предлагаемого направления исследования возрастной эволюции БА, конкретно сформулированы цель работы и задачи. Представлены развернутые формулировки положений, выносимых на защиту, обоснованность которых доказана в последующих частях. В обзоре литературы представлен анализ актуальных научных публикаций по различным аспектам проблемы: динамике тяжести БА, изменений спектра и количества значимых аллергенов, лекарственной нагрузки; известных и обсуждаемых маркерах аллергического воспаления бронхиальной стенки и биологических средах для их исследования; АСИТ как долгосрочный инструмент контроля БА. Представленные литературные данные указывают на необходимость решения проблемы прогнозирования и удержания контроля БА у пациентов, независимо от степени её тяжести, а также предотвращения увеличения объема базисной терапии БА с возрастом пациента.

В главе «Состав пациентов, дизайн и методы исследования» подробно описаны подгруппы включенных пациентов, длительность наблюдения, объем и характер проведенных исследований, приведены использованные в работе валидированные и авторские вопросники. Детально описан математический аппарат, обеспечивший высокую достоверность обработки собранных результатов.

В главе 3, «Возрастная эволюция БА и её фенотипических маркеров», представлены результаты десятилетнего наблюдения когорты пациентов в двух возрастных группах, достигших к концу исследования возраста подростков и молодых взрослых. Описаны изменения индекса массы тела, абсолютного числа эозинофилов и обструктивных нарушений спирометрии, а также их влияние на контроль БА и объем лекарственной нагрузки. Специальное внимание уделено возрастной динамике спектра сенсibilизации пациентов и влиянию полисенсibilизации на течение БА, риски обострений и ответ на проводимую фармакотерапию.

В главе 4, «Значимость лабораторных маркеров в оценке течения БА», представлены возрастные различия информативности исследования периостина, тимического стромального лимфопоэтина и секреторного белка

клеток Клара, а также связь сывороточной концентрации этих белков с контролем и прогнозом обострений БА.

В главе 5, «Лекарственная нагрузка и факторы, которые на нее влияют», описана динамика препаратов базисной терапии, дозировок ингаляционных ГКС и потребность в экстренных ингаляциях в разных подгруппах включенных в исследование пациентов.

В главе 6, посвященной применению АСИТ у пациентов с БА разных фенотипических и возрастных групп приведена оценка клинической эффективности методики, а также оценено влияние на этот способ лечения фенотипических, иммунологических маркеров и спектра сенсibilизации. Отдельно исследован риск нежелательных явлений в ходе проведения АСИТ у пациентов с БА и предложены критерии их прогнозирования и способы снижения риска развития.

В главе 7 проведено сопоставление полученных результатов с ранее опубликованными в литературе данными по проблеме, обозначены сильные стороны и ограничения проведенного исследования, намечены перспективные направления дальнейших разработок. Заключение логично построено, обобщает ранее изложенный материал, соотносит проведенную работу с контекстом международных и российских исследований по обсуждаемой тематике.

Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, обоснованы и соответствуют результатам проведенного исследования. Практическая значимость диссертационной работы прямо следует из разработанных автором конкретных рекомендаций.

Внедрение результатов в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в программы диспансерного наблюдения пациентов с БА в детском городском аллергологическом кабинете СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44» и отделения врачей общей практики поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Также разработанные критерии прогнозирования течения БА и алгоритмы достижения и удержания контроля заболевания преподаются на циклах первичной переподготовки, повышения квалификации и НМО врачам по специальности общая врачебная практика (семейная медицина), аллергология

и иммунология, педиатрия ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию, выполненному А.В. Камаевым, нет. Незначительные погрешности оформления и стилистические неточности не снижают ценности представленной диссертационной работы.

В ходе изучения материала возникли вопросы:

1. В работе проводится анализ лабораторных маркеров (периостина, тимического стромального лимфопоэтина, секреторного белка клеток Клара) только у пациентов с астмой. Есть ли у Вас данные по этим маркерам в контрольной группе, т.е. у здоровых лиц?
2. У пациентов со стойкой избыточной массой тела оценивались ли антропометрические показатели родителей?
3. Чем обоснована более высокая оценка лекарственной нагрузки по баллам при комбинации ИГКС и ДДБА, по сравнению с монотерапией астмы ИГКС, и как надо сегодня это оценивать в свете последних рекомендаций GINA, где комбинированная терапия начинается уже на 1 ступени заболевания?

Заключение

Диссертационная работа Камаева Андрея Вячеславовича на тему: «Возрастная эволюция течения, клинико-лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.21. Педиатрия, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение проблемы прогноза возрастной эволюции течения БА и зависимости этой эволюции от доступных для рутинного использования признаков: индекса массы тела, абсолютного числа эозинофилов, данных спирометрии и спектра сенсibilизации, а также иммунологических маркеров. Доказана вариабельность фенотипических признаков при многолетнем наблюдении и целесообразность их исследования при принятии решения о коррекции базисной терапии БА. Разработан и обоснован алгоритм уменьшения объема

По своей форме, цели, задачам и научному содержанию диссертация Камаева А.В, выполненная в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Шапоровой Н.Л. и доктора медицинских наук, профессора Мизерницкого Ю.Л., полностью соответствует требованиям пункта 9 Постановления Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016; №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05 .2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.21. Педиатрия.

 Купаев В.И.

я, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.
электронной почты: info@samsmu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный университет» министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

ВЕРНО:
Подлинник документа находится
в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Начальник отдела кадров

31 01 2024 г.