

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Первый проректор  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
член-корреспондент РАН  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов  
2024г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Камаева Андрея Вячеславовича на тему: «Возрастная эволюция течения, клиничко-лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.21. Педиатрия.

**Актуальность темы диссертации и связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения**

Бронхиальная астма остается самой распространенной нозологической формой среди хронических болезней органов дыхания у детей.

В диссертационной работе А.В. Камаева «Возрастная эволюция течения, клиничко-лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров» рассматривается одна из актуальных проблем современной пульмонологии – возрастная динамика и прогнозирование течения бронхиальной астмы. Бронхиальная астма представляет собой заболевание, для которого в настоящее время не в полной мере определены профилактические подходы, остается дискуссионной динамика степени тяжести в течение жизни и отсутствуют инструменты уверенного прогнозирования формирования стойкой клиничко-функциональной ремиссии и/или снижения лекарственной нагрузки. Имеющиеся в современном терапевтическом арсенале фармакологические препараты направлены на контроль симптомов заболевания.

Представлены результаты долгосрочного наблюдения в реальной клиничко-функциональной практике с детальным описанием динамики клиничко-функциональных характеристик бронхиальной астмы, а также исследования, в которых сопоставляются клиничко-особенности пациентов, иммунологические маркеры и полнота ответа на проводимое фармакологическое лечение. Работа включает как анализ динамики рутинных, широко

доступных данных (индекс массы тела, эозинофилия периферической крови, результаты спирометрии), так и исследование новых маркеров воспаления (периостин, тимический стромальный лимфопоэтин, утероглобин). Оценивается влияние этих показателей на долгосрочный контроль заболевания и объем базисной терапии у пациентов, что в перспективе высоко актуально для планирования нагрузки этой группы растущих больных на систему здравоохранения в целом.

Для решения обозначенных проблем автором проведено многолетнее трехэтапное исследование, целью которого явилась оценка динамики клинических, функциональных и иммунологических характеристик пациентов с исходно неконтролируемой бронхиальной астмой и формирования алгоритма достижения контроля, персонализации терапии и прогнозирования клинического ответа.

**Научная новизна** представленной диссертационной работы состоит в том, что впервые изучена проблема изменчивости фенотипических признаков, оказывающих влияние на характер течения бронхиальной астмы и оценена их долгосрочная возрастная эволюция в наиболее сложные периоды детства (переход от детства к подростковому периоду и от подростков к молодым взрослым). Проблема персонализации терапии бронхиальной астмы, как хронического заболевания, является краеугольной в достижении и удержании долгосрочной стойкой клинико-функциональной ремиссии бронхиальной астмы. Прогнозирование риска будущих обострений и возможность влияния на воспалительный процесс в бронхиальной стенке на основании анализа доступных фенотипических маркеров представляет несомненный интерес с точки зрения фундаментальных представлений о течении и изменчивости воспаления при бронхиальной астме. Впервые в ходе десятилетнего наблюдения за пациентами разных возрастных групп доказана вариабельность таких фенотипических маркеров, как избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения по данным функции внешнего дыхания. Наблюдение этих фенотипических маркеров положительно сказывается на контроле бронхиальной астмы.

Впервые обоснован этапный метод принятия решения в выборе подгрупп пациентов, для которых определение сывороточной концентрации периостина, тимического стромального лимфопоэтина и утероглобина будет иметь максимальную клиническую значимость. Показана рациональность последовательной оценки фенотипических, а затем иммунологических маркеров в принятии решения о снижении объема базисной терапии у пациентов с бронхиальной астмой разных возрастных групп. Впервые установлены возрастные ограничения клинической значимости определения концентрации утероглобина в сыворотке крови.

Предложен алгоритм принятия решения о снижении объема базисной терапии бронхиальной астмы, интегрирующий клинико-anamnestические, антропометрические, иммунологические и возрастные характеристики пациентов. Доказательно установлено, что нормализация массы тела, в том числе, в возрасте молодых взрослых, долгосрочно благоприятно влияет на уровень риска обострений бронхиальной астмы и объем базисной терапии.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Для практического здравоохранения автором разработан алгоритм оптимизации и персонализации базисной противовоспалительной терапии с учетом возрастных групп и наличия клинико-anamnestических характеристик, повышающих риск потери контроля бронхиальной астмы в будущем. Этот подход позволяет статистически значимо снизить число обострений основного заболевания, в перспективе – уменьшить объем базисной терапии при сохранении контроля за течением бронхиальной астмы. Принципиально важным представляется обоснование повторной оценки фенотипических маркеров и интервалы, в которые эта повторная оценка наиболее целесообразна. Выявленная лабильность фенотипических характеристик пациентов с бронхиальной астмой и модифицирующее влияние фенотипических маркеров на риск будущих обострений имеют несомненную значимость для диспансерного наблюдения как на амбулаторном, так и стационарном этапе. Исследованные в настоящей диссертационной работе алгоритмы диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе рекомендовано использовать в любом лечебно-профилактическом учреждении. Они включают такие доступные в практическом здравоохранении маркеры, как эозинофилия периферической крови, антропометрические показатели и спектр причинно-значимых аллергенов. Выделены клинико-anamnestические характеристики пациентов групп высокого риска потери контроля над астмой и ее обострений в будущем, у которых наиболее целесообразно определение концентраций иммунологических маркеров (периостина, тимического стромального лимфопоэтина и утероглобина). Показана более высокая информативность их сывороточной концентрации в сравнении с содержанием маркеров в материале назального браш-биоптата. Сформулированные практические рекомендации отличаются конкретностью и рекомендованы к использованию как врачами пульмонологами, педиатрами широкого профиля, так и врачами общей практики.

### **Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций**

Достоверность подтверждается длительностью наблюдения пациентов гомогенной когорты реальной клинической практики, достаточным объемом исследований как на

перспективным, так и на поперечно-срезовом этапах исследования с параллельным ведением пациентов разных возрастных групп.

При статистическом анализе использованы адекватные математические методы, с выполнением стартового анализа нормальности распределения количественных показателей, применением параметрических и непараметрических методов, дисперсионного анализа ANOVA при сравнении трех и более подгрупп.

Выводы обоснованы, вытекают из поставленных задач и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном методическом уровне, а также представляет ценность с практической точки зрения.

Основные положения диссертации доложены на представительных медицинских форумах, достаточно полно отражены в опубликованных работах, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований.

#### **Личный вклад автора**

Планирование, непосредственный сбор практических данных, ведение баз клинических, функциональных, лабораторных данных и учет объема проводимой фармакологической терапии и степени ответа на нее осуществлены автором лично. Автор провел систематизацию и статистический анализ накопленного массива данных, опубликовал статьи, отражающие основные положения и выводы настоящей работы. Полученные результаты научной деятельности внедрены в практическое здравоохранение и образовательный процесс при непосредственном участии автора.

#### **Структура и объем диссертации**

Работа написана в традиционном стиле, материал изложен на 215 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 240 источников: 75 отечественных и 165 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 42 таблицами, 15 рисунками, тремя клиническими примерами.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты работы внедрены в профессиональную медицину, в работу специализированных пульмонологических и аллергологических отделений, как стационарной, так и амбулаторной сети, в которых занимаются диагностикой и лечением болезней легких:

- городской аллергологический кабинет и дневной стационар СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44» (главный врач Семьюшкин М.А.), 191044, г. Санкт-

Петербург, ул. Мытнинская, д. 25А. [www.dgp44.spb.ru](http://www.dgp44.spb.ru), телефон +7(812)4174005, e-mail: pd44@zdrav.spb.ru

- отделение врачей общей практики поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (главный врач Кирпичников С.И.), 193007, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, <http://www.lspbgmu.ru/> телефон +7(812)3387895, e-mail: info@lspbgmu.ru

Полученные данные используются при проведении циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей по специальностям общая врачебная практика (семейная медицина), педиатрия, пульмонология, аллергология и иммунология на кафедре общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. 193007, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, <http://www.lspbgmu.ru/> телефон +7(812)3387895, e-mail: info@lspbgmu.ru

### **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» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой в ходе долгосрочного диспансерного наблюдения в условиях реальной клинической практики с использованием данных проспективных и поперечно-срезовых исследований когорт пациентов разных возрастных групп детей решена проблема прогнозирования динамики течения, оптимизации терапии и снижения риска обострений бронхиальной астмы. Доказана изменчивость таких фенотипических признаков, как избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения при спирометрии в ходе долгосрочного наблюдения и определяющая роль их оценки в отношении стойкости ремиссии бронхиальной астмы. Математически обоснованы возможности уменьшения объема базисной терапии при сохранении контролируемого течения бронхиальной астмы на фоне комплекса мер персонализации лечения, в том числе, с использованием методики аллерген-специфической иммунотерапии. Полученные данные имеют большое социально-экономическое и научное значение для клинической пульмонологии и педиатрии.

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.

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры пульмонологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского и кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №9 от 29.01. 2024 г.)

Заведующий кафедрой пульмонологии  
Института клинической медицины  
им. Н.В. Склифосовского  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
3.1.29. Пульмонология

Заведующий кафедрой детских болезней  
Клинического института детского здоровья  
им. Н.Ф. Филатова

Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор  
Заслуженный врач России  
3.1.21 – Педиатрия

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования Первый Московский  
государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

г. Москва, ул. Трубецкая  
дом 8, стр.2; 8 (495) 609-14-00;  
e-mail: rektorat@mma.ru  
Официальный сайт: <https://sechenov.ru>

Авдеев С.Н.

Геппе Н. А.

