

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Мельниковой Ирины Михайловны заведующей кафедрой педиатрии №1 ФГБОУ ВО «Ярославский 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. Бронхиальная астма (БА) - очень гетерогенное заболевание, было предложено множество классификаций в зависимости от фенотипа и эндотипа, начиная с раннего детства. Глубокое знание фенотипа и эндотипа пациента может определять индивидуальный терапевтический подход. Несмотря на существование моделей прогнозирования бронхиальной астмы, эту проблему нельзя считать до конца решенной. Сохраняется неопределенность в отношении частоты и тяжести будущих обострений у пациентов подросткового возраста, нередко случаи потери контроля над течением БА у молодых взрослых. Представляется актуальной и практически востребованной аналитическая оценка динамики отдельных фенотипических маркеров (избыточная массы тела, эозинофилия периферической крови, обструктивные нарушения по данным функции внешнего дыхания, иммунологические маркеры, спектр сенсibilизации) и определение их значимости в зависимости от течения заболевания и объема базисной терапии.

До сих пор результаты оценки сравнительной эффективности метода аллерген-специфической терапии (АСИТ) у пациентов разного возраста с БА остаются дискуссионными, малоизученными, что требует дальнейших исследований.

Вышеизложенным определяется актуальность и высокая научно-практическая значимость для педиатрии и пульмонологии темы

диссертационного исследования А.В. Камаева, целью которого явилась оценка возрастной динамики клинических, функциональных и иммунологических характеристик пациентов с исходно неконтролируемой бронхиальной астмой в ходе долгосрочного наблюдения и разработка алгоритма достижения контроля, персонализации терапии и прогнозирования клинического ответа.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные соискателем задачи объективно отражают пути достижения поставленной цели данной диссертационной работы. Основной исследуемой выборкой стала когорта пациентов с неконтролируемой БА легкого и среднетяжелого течения, диспансерное наблюдение которой осуществлено автором на протяжении десяти лет. Группа обследованных пациентов репрезентативна, методы обследования включали как структурированный анамнез (автором предложено два оригинальных вопросника и использован валидизированный вопросник «Тест по контролю астмы») для оценки частоты и причин обострений БА, изучение массовых показателей, результатов функции внешнего дыхания с бронхолитическим тестом и содержание эозинофилов в клиническом анализе крови. Наряду со стандартными методами обследования, в разных возрастных группах оценивали концентрацию периостина, тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП), секреторного белка клеток Клара 16 кДа (СС-16) в разных биологических средах (сыворотка крови и материал слизистой носа).

В работе изучена эффективность комплексного лечения БА у пациентов разных возрастных групп, включающего, наряду со стандартной фармакологической терапией, и методику аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) с аллергенами клещей домашней пыли.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов и научная новизна диссертационного исследования не вызывают сомнения. Доказательная база

диссертационной работы четко организована для достижения поставленной цели и решения задач.

Диссертационное исследование А.В.Камаева основано на результатах более, чем десяти лет амбулаторных наблюдений репрезентативной выборки пациентов трех возрастных групп. Обобщены и проанализированы более 3000 визитов пациентов.

В представленной диссертационной работе впервые в параллельных группах педиатрических пациентов доказана изменчивость критериев выделения фенотипических групп: избыточной массы тела, эозинофилии периферической крови и обструктивных нарушений в функции внешнего дыхания.

Для изучения активности иммунологических маркеров исследовано более 600 образцов сыворотки крови и назального материала.

Анализ полученных результатов выполнен с использованием современных статистических методов, в работе использованы как проспективные, так и поперечно-срезовые наблюдения; объем и характер обработки собранного фактического материала обеспечивают достоверность результатов и положений, выносимых на защиту, а также обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Автором впервые определены группы пациентов с БА, для которых определение иммунологических маркеров воспаления (тимический стромальный лимфопоэтин, периостин, белок СС-16) обладает наибольшей прогностической значимостью; показано преимущество использования биообразцов сыворотки в сравнении с назальными брашбиоптатами. Ранее не описана зависимость информативности определения концентрации СС-16 от возраста пациента с БА и длительности течения заболевания.

Применение метода АСИТ в лечении БА остается достаточно ограниченным. Диссертантом впервые показана равная степень клинической эффективности лечения БА методом АСИТ клещами домашней пыли у пациентов с разными фенотипическими маркерами. Выявлена зависимость степени снижения лекарственной нагрузки при сохранении достигнутого

уровня контроля в результате включения АСИТ клещами домашней пыли в терапию БА в различных возрастных группах пациентов.

В ходе исследования впервые установлены сроки контролируемого течения БА после нормализации индекса массы тела и определена высокая эффективность мероприятий по стабилизации фенотипических маркеров в младшей возрастной группе.

Выводы и практические рекомендации рецензируемой диссертации логично вытекают из полученных результатов, имеют конкретные формулировки и ориентированы на практикующих врачей разных специальностей, ведущих пациентов разного возраста с БА.

Практическая значимость диссертационного исследования

Одним из важных практически значимых результатов диссертационной работы А.В. Камаева стала научная разработка и апробация алгоритма персонализации терапии легкой и среднетяжелой БА у детей и молодых взрослых, учитывающего наличие фенотипических маркеров (избыточной массы тела, эозинофилии периферической крови, обструктивных нарушений функции внешнего дыхания); определяющего показания к исследованию иммунологических маркеров (периостина, тимического стромального лимфопоэтина и утероглобина сыворотки крови) и направленный на сохранение контроля над БА в известные возрастные периоды высокого риска обострений (переход из детского в подростковый возраст и из подросткового к молодым взрослым) без изменения лекарственной нагрузки.

На основании результатов длительного динамического наблюдения определены возрастные границы периодов максимального риска потери контроля БА и обоснованы оптимальные интервалы осмотров при диспансерном наблюдении для коррекции терапии.

Практически значимым являются выявленная взаимосвязь нарастания содержания эозинофилов периферической крови (выше 300 кл/мкл) при недостаточном объеме базисной терапии; маркер повышенного риска негладкого течения курса АСИТ с аллергенами клеща домашней пыли у больных БА (тимический стромальный лимфопоэтин сыворотки крови более 812,3 пг/мл).

Основные результаты, выводы и рекомендации диссертационной работы А.В. Камаева прошли широкую апробацию на российских и международных научно-практических конгрессах и конференциях по педиатрии и пульмонологии. Опубликовано 29 печатных работ, в том числе, 18 статей в журналах из перечня ВАК для публикации результатов диссертационных исследований в соответствии с кодами заявленных специальностей.

Личное участие диссертанта в реализации данного научного исследования является определяющим.

Анализ содержания диссертации

Диссертационная работа объемом в 215 страниц построена традиционно, содержит введение, обзор литературы, три главы собственных результатов, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы (240 источников, в том числе 75 на русском языке и 165 на английском). Текст проиллюстрирован 42 таблицами, 15 рисунками и тремя клиническими примерами.

Обзор литературы (Глава I) достаточно полно отражает современные сведения, в частности, исследования изменения степени тяжести БА в зависимости от возраста, расширения спектра сенсibilизации, динамики дозы и объема фармакологических противовоспалительных средств. Представлены актуальные данные по иммунологическим маркерам БА, а также сравнительная характеристика биоматериалов как их источника. В заключительной части обзора литературы описаны известные преимущества и ограничения использования АСИТ для лечения БА.

Вторая глава посвящена составу пациентов, дизайну исследования и использованным методам обследования. Представлено распределение пациентов по подгруппам, сроки участия в исследовании, процедуры и обследования, выполнявшиеся на каждом из визитов, описаны лабораторные наборы для изучения концентрации иммунологических маркеров и использованные вопросники. Представлены статистические методы, примененные для анализа полученного фактического материала.

В третьей главе описана динамика антропометрических данных, содержания эозинофилов и показателей спирометрии у пациентов в ходе десяти лет наблюдения. Представлены сравнения подгрупп с наличием

одного или нескольких фенотипических маркеров и пациентов без таковых. Установлено не только отрицательное влияние наличия перечисленных клинических признаков на течение БА, но и стойкое многомесячное улучшение течения основного заболевания при нормализации массы тела или снижении уровня эозинофилов. Кроме указанных маркеров, отдельно обсуждается спектр сенсибилизации пациентов с БА; доказано увеличение числа значимых аллергенов с возрастом и более трудное достижение контроля у больных с широким спектром сенсибилизации.

В четвертой главе, посвященной клинической оценке иммунологических маркеров воспаления, приведено сравнение сыворотки крови и браш-биоптатов слизистой носа как биоматериала для изучения концентрации белковых молекул; установлено, что исследование сыворотки крови более целесообразно. Детально проанализированы клинические, функциональные и лабораторные характеристики БА у пациентов с высоким содержанием периостина или тимического стромального лимфопоэтина, а также низкой концентрацией СС-16. Показано влияние величины концентрации иммунологических маркеров на риск будущих обострений и ответ на базисную терапию у пациентов с БА.

Пятая глава посвящена лекарственной нагрузке и модифицирующим её факторам. Было убедительно определено, что с увеличением срока наблюдения большинство пациентов с исходно неконтролируемой БА имеют тенденцию к нарастанию объема базисной терапии, требуемой для поддержания контролируемого течения заболевания. В ходе долгосрочного наблюдения во всех возрастных группах, независимо от наличия или отсутствия отдельных фенотипических и иммунологических маркеров, показана выраженная прямая корреляция объема базисной терапии и контроля над течением БА. Доказано, что добавление к стандартной ингаляционной терапии компонента АСИТ снижало прямую зависимость контроля БА от объема базисной терапии.

В Главе VI изложены результаты включения в комплексную терапию БА метода АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли. Доказано, что снижение потребности в лекарственных средствах и выраженности симптомов БА в результате применения этой методики не зависит от наличия

ни фенотипических, ни иммунологических маркеров и ни сенсibilизации к другим аллергенам у пациента. Для педиатрической практики особую важность представляет предложенный способ прогнозирования нежелательных реакций, основанный на оценке эозинофилии периферической крови и сывороточной концентрации тимического стромального лимфопоэтина.

Обсуждение полученных результатов (Глава VII) представляет собой резюме проведенного исследования, в котором автор анализирует собственные результаты, сопоставляя их с данными современной научной литературы. Подчеркнуты приоритетные области исследования и фундаментальное значение полученных данных (системность аллергического воспаления, вклад эпителиального барьера, расширение спектра сенсibilизации с возрастом, возрастная эволюция ответа на терапию), предложены направления будущих исследований.

Из результатов исследования логично вытекают выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Практические рекомендации, предлагаемые автором, обуславливают значимость диссертационной работы.

Внедрение результатов в практику

Результаты настоящего исследования используются в диспансерном наблюдении пациентов с БА в детском городском аллергологическом кабинете СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44» и в отделении врачей общей практики поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Материалы диссертационной работы используются в преподавании слушателям циклов первичной переподготовки, повышения квалификации и НМО по специальностям общая врачебная практика (семейная медицина), аллергология и иммунология, педиатрия на кафедре общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Диссертационная работа А.В.Камаева оформлена в соответствии с актуальными требованиями, изложена хорошим литературным языком. В тексте имеются отдельные опечатки и стилистические ошибки, однако они не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Автореферат соответствует по своему содержанию тексту диссертации, представляет краткое её изложение, отражает суть работы.

Хотелось бы получить от автора пояснения по следующим вопросам:

1. Отмечались ли различия в концентрации секреторного белка клеток Клара в подгруппах пациентов разного пола?
2. Как влияла длительность периода установления диагноза бронхиальная астма на объем базисной терапии, фенотипические параметры?

Заданные вопросы звучат в порядке дискуссии и никоим образом не снижают положительной оценки работы.

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», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Шапоровой Н.Л. и доктора медицинских наук, профессора Мизерницкого Ю.Л., представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для современной педиатрии и пульмонологии, заключающейся в достижении и удержании контроля заболевания в ходе возрастной эволюции БА с помощью мониторинга фенотипических маркеров: массы тела, эозинофилии периферической крови, обструктивных нарушений ФВД и перечня причинных аллергенов. Автором предложен алгоритм персонализации терапии, направленный на снижение дозы ингаляционных

глюкокортикостероидов при сохранении контроля БА, в том числе, за счет применения АСИГ по показаниям.

Диссертационная работа Камаева А.В. 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.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой педиатрии №1
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.01.08 – Педиатрия,
14.01.25 - Пульмонология),
профессор

Мельникова Ирина Михайловна

«20» февраля 2024



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
150000, Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5.
Тел. +7(485) 230-56-41, адрес электронной почты: rector@ysmu.ru