

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Харитонов Михаил Анатольевича на диссертационную работу Камаева Андрея Вячеславовича «Возрастная эволюция течения, клинико-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.

Среди пациентов разных возрастных групп с хроническими пульмонологическими заболеваниями широко распространенной является бронхиальная астма (БА), во многих случаях которая дебютирует в детском возрасте. Современные представления о патогенезе заболевания предполагают его хроническое пожизненное течение независимо от степени тяжести. Большое количество опубликованных работ посвящены изучению проблем тяжелого, в том числе жизнеугрожающего течения БА, в то время как в реальной клинической практике широко представлены пациенты с легким или среднетяжелым течением заболевания. Известно, что даже отсутствие выраженных клинических обострений БА может сопровождаться снижением функциональных показателей внешнего дыхания с возрастом, ухудшением качества жизни пациентов и их возможностей выполнять привычные физические и трудовые нагрузки.

В ходе взросления пациентов, у которых БА дебютировала в детском возрасте описаны как положительные, так и отрицательные изменения клинической картины и течения заболевания, определяемых по тяжести и кратности обострений.

Прогнозирование возрастной эволюции БА, как заболевания с длительно персистирующим воспалением бронхиальной стенки, представляется насущной и пока не решенной пульмонологической проблемой. Актуальные научные данные предполагают использование для такого прогнозирования

комплекса клинических, лабораторных и функциональных данных конкретного пациента, которые необходимо собирать и скрупулёзно анализировать на протяжении многих лет. Возрастной период завершения биологического созревания организма завершается сменой модели диспансерного наблюдения больных БА. Они переходят из педиатрической сети во взрослую терапевтическую сеть амбулаторной помощи, что представляет несомненный клинический интерес.

Персонализация базисной противовоспалительной терапии БА в реальной клинической практике ограничена малой доступностью исследовательских иммунологических маркеров, которые используются во многих фундаментальных работах по проблеме.

В современной научной литературе практически нет данных по долгосрочным наблюдениям с детского возраста за больными БА вообще, и применительно к различным фенотипам заболевания в такой популяции, в частности.

Поэтому диссертационная работа А.В. Камаева, в которой проанализированы возрастная эволюция течения БА, изменчивость фенотипических маркеров и динамика клинического ответа на базисную терапию, представляется весьма своевременной и актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

В диссертации автором впервые исследована динамика таких ключевых клинических, лабораторных и функциональных характеристик пациентов с БА, как избыточная масса тела, содержание эозинофилов в периферической крови и изменения проходимости бронхов по данным стандартной спирометрии с бронходилатационным тестом на протяжении 10 лет (у больных в возрасте 6-11 лет (дети) и 12-17 лет (подростки)).

Интересной находкой представляется описанная динамика изучаемых фенотипических характеристик у лиц молодого возраста, проявляющаяся нестабильностью выделенных фенотипов БА и, соответственно, целесообразностью повторной оценки фенотипических маркеров и коррекции терапии с интервалом в 1 год.

Применительно к иммунологическому спектру проведенных исследований, впервые оценено прогностическое значение стимулирующих воспаление цитокинов и протективной молекулы утероглобина в отношении риска будущих обострений БА и объема проводимой базисной терапии.

Доказана отрицательная корреляция сниженной концентрации утероглобина белка у пациентов младшей возрастной группы с большей частотой обострений БА и потребностью в увеличении объема базисной терапии.

Впервые проведено сравнение двух биологических сред (сыворотки крови и материала назальных браш-биоптатов) в качестве источника цитокинов и доказана большая информативность исследования именно сыворотки крови.

Впервые доказано, что эффективность такого этиопатогенетического метода лечения как аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – не зависит от наличия у пациента с преимущественно атопической БА таких дополнительных клинико-лабораторных характеристик, как избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и/или содержание в сыворотке крови периостина, тимического стромального лимфопоэтина и утероглобина.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором был изучен большой спектр клинико-функциональных и лабораторных показателей для достижения заявленной цели исследования –

оценки возрастной динамики клинико-функциональных характеристик пациентов с неконтролируемой БА в ходе многолетнего наблюдения для создания алгоритма достижения контроля и персонализации терапии.

Достоверность результатов проведенного исследования основывается на результатах, полученных в ходе проспективного открытого 10-летнего неинтервенционного наблюдения за когортой пациентов с исходно неконтролируемой БА, наблюдаемых и обследуемых в соответствии с дизайном исследования.

Обследованная выборка (131 человек) достаточно репрезентативна, большая длительность наблюдения (10 лет для основной группы), широкий комплекс исследований, повторно выполнявшихся каждые полгода в период наблюдения (антропометрия, спирометрия, клинический анализ крови) и в поперечно-срезовом дизайне (концентрация тимического стромального лимфопозтина, периостина и утероглобина в разных средах; определение общего и специфических IgE сыворотки) обеспечивают высокую достоверность полученных результатов.

Для статистической обработки использован адекватный арсенал математических методов (вариантный и корреляционный анализ, непараметрические критерии). Все пять задач, поставленные для достижения заявленной цели исследования, нашли отражение в главах, посвященных собственным результатам.

Всё выше изложенное позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных результатов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная ценность представленного исследования не вызывает сомнения, поскольку оно вносит новые данные в понимание проблемы обострений БА и изменений объема базисной лекарственной поддержки пациентов разного возраста.

Доказанная взаимосвязь положительной динамики индекса массы тела и степени контроля БА будет иметь практическое применение в рамках диспансерного наблюдения за группой пациентов с коморбидными состояниями.

Новые данные в отношении выбора биологической среды для оценки концентрации иммунологических маркеров воспаления при БА, а также обнаруженные возрастные ограничения повысят информативность и направленность будущих долгосрочных протоколов исследования патогенеза этого хронического заболевания.

Установлено, что добавление к стандартной противовоспалительной терапии БА методики АСИТ снижает частоту обострений и уменьшает объем базисной терапии БА при сохранении контроля над течением заболевания, независимо от возрастной группы пациентов и наличия у них фенотипических или иммунологических маркеров течения БА.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты диссертации нашли отражение в 29 печатных работах, в том числе в 18 статьях в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на профильных пульмонологических и педиатрических конгрессах и конференциях федерального и международного уровня: национальный конгресс по болезням органов дыхания (2018 - 2022 гг.), конгресс EAACI (2017 - 2021 гг.), конгресс ERS (2021 г.), Российские конгрессы «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2021 - 2022 гг.).

Результаты диссертационной работы внедрены в рабочие учебные программы циклов ПК и ПП кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, нашли

отражение двух редакциях «Национальной программы "Бронхиальная астма у детей". Стратегия лечения и профилактика», 2017 и 2021 гг.

Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с БА разных возрастных групп внедрен в работу детского городского аллергологического кабинета и дневного стационара СПбГБУЗ ДГП№44, а также отделения врачей общей практики поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена грамотным научным языком, представлена в классическом стиле на 215 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4 главы собственных наблюдений, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 42 таблицами, содержит 3 клинических примера, 4 приложения. Список литературы содержит 240 источников (75 – отечественных авторов и 165 – иностранных).

Во «Введении» изложены актуальность и степень разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, а также информация об апробации результатов диссертационной работы.

В первой главе «Вариабельность клинической картины, лабораторных показателей и инструментальных данных как определяющая характеристика бронхиальной астмы» приведены актуальные литературные данные по проблеме изменчивости фенотипических характеристик пациентов с БА. В частности, специальное внимание уделено возрастной эволюции характеристик БА, известным биомаркёрам этого заболевания, преимуществам и ограничениям ранее предложенных классификаций фенотипов и эндотипов заболевания, а также имеющимся ограничениям доступных терапевтических стратегий при БА, как фармакологических, так и методом АСИТ.

Во второй главе «Состав пациентов, дизайн и методы исследования» детально описаны включенные группы пациентов, протокол наблюдения и использованные вопросники, анализированные инструментальные и лабораторные данные, а также примененные статистические инструменты анализа.

Собственные результаты и их обсуждение изложены в главах с третьей по шестую. Автором доказана значимая вариабельность определяющих фенотипических маркеров (таких как избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения спирометрии) в ходе многолетнего наблюдения и проводимого лечения БА. Установлено, что ни отрицательное влияние увеличения массы тела и эозинофилии, ни положительное влияние нормализации этих показателей на степень контроля течения БА не зависят от возрастной группы обследованных.

Выявлена более значимая отрицательная корреляционная связь между содержанием периостина либо тимического стромального лимфопоэтина сыворотки крови и объемом базисной терапии, необходимым для контролируемого течения БА, для пациентов, у которых в ходе наблюдения регистрировался не менее, чем в течение двух визитов один из фенотипических маркеров (избыточная масса тела, эозинофилия крови или обструктивные нарушения на спирометрии), независимо от возрастной группы. Для утероглобина значимое влияние на течение БА установлено только в младшей возрастной группе (у пациентов до 12 лет), где выявлена умеренная положительная корреляционная связь между концентрацией маркера в сыворотке крови и результатами теста по контролю астмы, а также отрицательная корреляция с частотой обострений БА и объемом необходимой для контроля базисной терапии.

Доказано, что при наличии стандартных показаний (подтвержденная клиническая значимость аллергена в обострениях БА), итоговая клиническая эффективность четырех лет лечения АСИТ не зависит от наличия фенотипических и/или иммунологических маркеров неблагоприятного течения БА, обсужденных в предыдущих главах. При этом установлено, что повышенное содержание тимического стромального лимфопоэтина сыворотки крови может

выступать как предиктор негладкого течения курса АСИТ и фактор риска нежелательных явлений на этапе набора терапевтической дозы лечебного аллергена.

Глава 7 «Обсуждение результатов» соотносит выявленные особенности возрастной эволюции БА и влияние на нее фенотипических и иммунологических маркеров с ранее опубликованными отечественными и международными материалами по тематике этой проблемы.

Заключение, выводы и практические рекомендации логично вытекают из всего материала диссертационной работы и не вызывают возражений.

В представленном автореферате диссертации Камаева А.В. изложены основные результаты проведенного исследования и обоснованы положения, выносимые на защиту, а также научная новизна представленной работы. Содержание автореферата соответствует тексту диссертации и подтверждает личный вклад соискателя в проведенное исследование.

Вопросы и замечания по оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний к выполненной диссертационной работе нет. Диссертация заслуживает положительной оценки.

Однако есть несколько технических и стилистических замечаний по представленной работе:

1. В оформлении диссертации имеется небольшой ряд отклонений от ГОСТа: применение жирного шрифта и курсива, интервалов в заголовках разделов и таблиц, в списке литературы и др.
2. В тексте автореферата и диссертации встречаются единичные орфографические ошибки, на стр.83 есть ссылка на рисунок, которого нет в тексте или он имеет другой номер.
3. Группа пациентов с ИМТ90+ малочисленна для полноценного статистического анализа.

4. При определении показателей содержания отдельных иммунологических маркеров (тимический стромальный лимфопоэтин, периостин, белок СС-16) не предусмотрена контрольная группа здоровых детей и подростков для дополнительного сравнения полученных данных.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы автора на возникшие в ходе рецензирования вопросы:

1. Уточните какие ещё методы персонализированной терапии можно применить в педиатрической практике и у молодых больных БА для сохранения контроля над заболеванием (кроме АСИТ) без эскалации лекарственной нагрузки?
2. Почему при проведении АСИТ Вы выбрали именно аллергены КДП и чем вызвана продолжительность её применения четыре года?
3. Как Вы объясняете более высокий уровень ТСЛП у больных с сенсibilизацией к аллергенам КДП?

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. является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на обширном клиническом материале решена актуальная научно-медицинская проблема оценки возрастной эволюции БА у пациентов в ходе долгосрочного диспансерного наблюдения в условиях реальной клинической практики для оптимизации диагностических и лечебных мероприятий, имеющая большое значение для пульмонологии и педиатрии.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, достоверности полученных результатов, степени обоснованности и научно-практической

значимости диссертация полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Камаев Андрей Вячеславович заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

Профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор


Харитонов Михаил Анатольевич

«02» сентября 2024 г.

Подлинность подписи Харитонova М.А. заверяю:

/Начальник отдела организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
кандидат медицинских наук, доцент


Д.В. Овчинников

«02» сентября 2024 г.

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. «Ж»
Тел.: 8 (812) 292-32-06, 8 (812) 292-32-55
e-mail: vmeda-na@mil.ru; <https://www.vmeda.org/>; micjul11@yandex.ru