

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук (3.1.29. Пульмонология), профессора, профессора кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Айсанова Заурбека Рамазановича на диссертацию Сергеевой Галины Раисовны «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжёлой бронхиальной астмы», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.29. - Пульмонология

Актуальность темы диссертации

Бронхиальная астма (БА) является хроническим гетерогенным заболеванием, встречающимся в любом возрасте и в любой этнической группе. У 5-10% пациентов астма исходно или в последующем приобретает тяжелое течение, которое требует использования высоких доз лекарственных препаратов и представляет собой существенное бремя для здравоохранения. У значительной части этих больных продолжают развиваться тяжелые обострения, происходит ускоренное снижение функции легких, страдает качество жизни и возрастает риск смерти.

В последние годы в лечении тяжелой БА (ТБА) применяются иммунобиологические препараты. Для их использования важно определение фенотипов и эндотипов заболевания, частота которых в популяции российских пациентов изучена недостаточно. Мало известно о стабильности фенотипов ТБА, особенностях ее течения в период пандемии COVID-19, а также эффективности и безопасности длительного использования иммунобиологических препаратов в реальной клинической практике. Исследования в этой области актуальны, поскольку открывают перспективу персонализированного подхода к ведению пациентов с ТБА и оптимизации затрат на лечение этого заболевания.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Научные позиции, представленные в диссертационной работе Сергеевой Г.Р., имеют надежное обоснование. Были обследованы 1130 человек с БА разной степени тяжести,

хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием, которым проводились детальные клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Работа включала поперечное одномоментное исследование, когортное проспективное 5-летнее исследование и ретроспективное исследование.

Необходимо отметить тщательность отбора участников исследования: включались только лица с ранее установленным диагнозом БА или ХОБЛ при стабильном течении заболевания, не ранее, чем через 30 дней после завершившегося обострения или любого изменения терапии, которое могло отразиться на уровне биомаркеров воспаления дыхательных путей. В выборку не включались пациенты, получавшие системные кортикостероиды или иные иммуносуперессанты по поводу хронических воспалительных заболеваний, отличных от астмы.

Проведенный подробный статистический анализ, включая математическое моделирование, обеспечил получение обоснованных выводов, соответствующих задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации логически обоснованы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Высокая степень достоверности исследования определяется большим количеством обследованных пациентов, современными методами исследования и статистической обработки полученных результатов, соответствующим поставленным целям и задачам. Проведенное исследование выполнено с соблюдением методологических стандартов. Полученные данные представлены в систематизированном виде, включающем таблицы и графические изображения, что способствует их дальнейшему анализу.

Впервые определена частота разных фенотипов ТБА и их стабильность в ходе долгосрочного наблюдения. Показаны особенности астмы с фиксированной бронхиальной обструкцией, выявлены его отличия от сочетания БА и ХОБЛ, а также факторы риска развития этого фенотипа.

Впервые показано, что у большинства пациентов с ТБА встречается Т2-эндотип болезни и дана комплексная характеристика маркеров Т2-воспаления при различной тяжести течения и фенотипах БА. Впервые в 5-летнем исследовании показана стабильность, вариабельность маркеров Т2-воспаления и их изменения при проведении стандартной и иммунобиологической терапии. Впервые установлено, что повышение уровня маркеров Т2-воспаления после отмены биологических препаратов предшествует ухудшению течения ТБА.

В рамках данного исследования впервые определены предикторы ответа на биологическую терапию пациентов с ТБА и показана возможность оценки ее эффективности через 3 месяца в условиях повседневной клинической практики.

В период пандемии COVID-19 впервые показано, что назначение иммунобиологических препаратов не повышает риск развития новой коронавирусной инфекции и снижает тяжесть ее течения у пациентов с ТБА.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов исследования, проведенного Сергеевой Г.Р., не вызывает сомнений. Результаты данной работы дополняют представления о механизмах развития и течении ТБА, о роли биологических маркеров Т2-воспаления в фенотипировании и эндотипировании больных тяжелой астмой, мониторинговании и оценке ответа на проводимое лечение, в том числе с помощью иммунобиологических препаратов. Получены данные об эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов при их длительном применении в условиях реальной практики, а также о течении тяжелой астмы после их отмены.

Выявленные предикторы ответа на лечение пациентов с ТБА при разных вариантах использованной терапии и разработанные математические модели способствуют выбору персонафицированной терапии для каждого конкретного больного.

Разработанные Сергеевой Г.Р. практические рекомендации имеют научно-практическое значение и могут быть использованы при ведении больных ТБА как врачами-специалистами (пульмонологами, аллергологами), так и врачами первичного звена здравоохранения для отбора пациентов с целью инициации генно-инженерной биологической терапии и дальнейшего лечения этих больных.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По сформулированной цели, задачам и полученным результатам диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология, а именно пункту 3. Этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований; пункту 5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов

дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии».

Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации автором опубликовано 75 работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 19 иных публикаций по результатам исследования, 44 публикации в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Сергеевой Г.Р. имеет традиционную последовательную структуру, изложена на 371 странице. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов. Далее следуют обсуждение полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический указатель включает 384 источника, из них 47 отечественных и 337 зарубежных.

Введение включает в себя основные характеристики работы: актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цель и задачи исследования. Четко определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе автором подробно анализируются современные представления о механизмах развития, клинических особенностях и методах медикаментозного лечения ТБА. Представлены исчерпывающие данные о ценности биологических маркеров Т2-воспаления дыхательных путей для диагностики фенотипов и эндотипов заболевания, мониторинга в ходе лечения и прогнозирования ответа на терапию. Приводятся имеющиеся данные клинических исследований и исследований реальной практики по применению генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при ТБА. Анализируются сведения о влиянии инфекции SARS-COV-2-19 на течение тяжелой астмы, в том числе у пациентов, получающих ГИБТ.

Во второй главе приведены полные сведения о дизайне исследования, критериях включения и невключения, дана подробная клиническая характеристика исследуемых групп пациентов. Исчерпывающе описаны использованные методы статистического анализа.

Третья глава посвящена детальной клинико-функциональной характеристике пациентов с ТБА, частоте и стабильности современных фенотипов тяжелой астмы, а также встречаемости разных эндотипов этого заболевания.

В четвертой главе рассматриваются биомаркеры воспаления дыхательных путей у больных ТБА, при разных фенотипах и разных методах лечения, их стабильность и вариабельность.

Пятая глава посвящена результатам лечения пациентов с ТБА с помощью стандартной терапии и с использованием ГИБТ; включает характеристику больных, оценку исходов (частоту обострений, функцию легких, показатели контроля и качества жизни и др.) при долгосрочном наблюдении, а также возможность достижения новой цели лечения – клинической и полной ремиссии тяжелой астмы в условиях реальной практики. Приведены 3 клинических примера пациентов с ТБА, получавших ГИБТ.

Шестая глава содержит данные о прогнозировании ответа на лечение у больных ТБА. Приведены выявленные предикторы и построены математические модели, позволяющие рассчитать вероятность благоприятного исхода (достижение клинически значимой разницы по снижению частоты обострений) через 1 год у больных, получающих разные варианты лечения, с использованием как базовых характеристик, так и динамичных показателей, полученных через 3 месяца лечения. Было получено, что для пациентов с ТБА дополнительное применение ГИБТ повышает риск благоприятного исхода в 7,6 раз по сравнению с получающими только стандартную терапию.

В седьмой главе рассмотрены результаты, полученные при лечении пациентов с ТБА в период пандемии COVID-19. Представляется важным, что проводимая ГИБТ при тяжелой астме не увеличивала риск возникновения COVID-19 и его тяжелого течения.

В обсуждении проведен последовательный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными исследований, представленными в опубликованных источниках литературы.

Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации согласуются с выводами и отражают возможность применения полученных результатов на практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата соответствует основным положениям, выносимым на защиту. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Одним из значительных достоинств работы Сергеевой Г.Р. является раздел «Обзор литературы», в котором детально рассматривается тематика диссертации.

Основными преимуществами данной работы являются комплексный многоэтапный дизайн, включающий этап длительного (5 лет) проспективного наблюдения, использование современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования, а также статистический анализ с применением методов математического моделирования.

Отдельного внимания заслуживает глава «Обсуждение», в котором автором проводится подробный анализ полученных результатов. Имеются незначительные замечания по оформлению работы. Принципиальных замечаний к представленным материалам исследования нет.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Каким образом в практической работе при наличии анамнеза курения можно различить фенотип тяжелой бронхиальной астмы с фиксированной обструкцией и сочетание тяжелой астмы и хронической обструктивной болезни легких?
2. В ходе длительного наблюдения отмечены ли различия между разными препаратами генно-инженерной биологической терапии в плане достижения клинической ремиссии тяжелой бронхиальной астмы? Как полученные результаты по достижению клинической ремиссии соотносятся с опубликованными в литературе данными?

Заключение

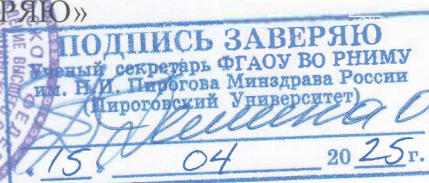
Таким образом, диссертационная работа Сергеевой Галины Раисовны на тему: «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы по улучшению результатов лечения пациентов с тяжелой астмой, имеющей важное народнохозяйственное значение, что

соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Сергеева Галина Раисовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.1.29. – Пульмонология.

Официальный оппонент,
Профессор кафедры пульмонологии ФДПО
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
(Пироговский университет)
Доктор медицинских наук, профессор (3.1.29. Пульмонология)

Айсанов Заурбек Рамазанович

Подпись д.м.н., профессора З.Р. Айсанова «ЗАВЕРЯЮ»



Адрес учреждения: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6.
тел.: +7(495) 434-03-29
e-mail: rsmu@rsmu.ru

« 15 » 04 2025 г.