

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ненашевой Натальи Михайловны, заведующего кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России на диссертацию Сергеевой Галины Раисовны «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжёлой бронхиальной астмы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук 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) - распространенное заболевание дыхательной системы, приводящее к значительному снижению качества жизни, а в ряде случаев - инвалидизации и гибели больных. У большинства пациентов при соблюдении рекомендаций по коррекции образа жизни и применении стандартных методов лечения удается достичь контроля над симптомами заболевания. Тем не менее, у 10% пациентов выявляется тяжелая БА (ТБА), резистентная к проводимой терапии, что требует назначения высоких доз препаратов, применения системных глюкокортикостероидов и частых госпитализаций в связи с развитием угрожающих жизни обострений. ТБА нередко приводит к формированию осложнений как со стороны дыхательной, так и со стороны сердечно-сосудистой системы, что значительно увеличивает риск смерти, а также требует применения высокотехнологичных методов лечения и реабилитации и повышает нагрузку на систему здравоохранения.

Одним из новых методов лечения ТБА является назначение иммунобиологических препаратов, направленных на ключевые звенья патогенеза иммунновоспалительного ответа у пациента. В клинической практике назначение иммунобиологических препаратов - генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ), - основывается на определении эндотипа и фенотипа заболевания, однако критерии эффективности терапии в настоящее время не стандартизированы, а предикторы успеха и необходимая для его достижения длительность лечения точно не определены. Наблюдение за пациентами с ТБА позволило определить, что фенотип заболевания не всегда является стабильным, таким образом, ответ на терапию при смене фенотипа в начале лечения заранее предсказать невозможно. Литературные данные в этом отношении немногочисленны в связи с относительной небольшой продолжительностью применения данной группы препаратов в общемировой практике.

Кроме того, сравнительные проспективные исследования, направленные на оценку эффективности различных вариантов ГИБТ, редки, обычно затрагивают не более двух лекарственных средств и, как правило, относятся к категории исследований малой и средней продолжительности, в то время как отдаленные перспективы использования данной группы препаратов представляют значительный клинический интерес. Также крайне малочисленны отечественные работы, выполненные на российской популяции.

Таким образом, проведенное исследование посвящено актуальным клиническим вопросам, решение которых позволит персонифицировать стратегию ГИБТ у пациентов с ТБА, снизить риск летального исхода у пациентов и оптимизировать затраты на лечение БА, уменьшив нагрузку на систему здравоохранения.

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

Диссертационное исследование Сергеевой Г.Р. выполнено на высоком методологическом уровне. Выводы диссертационной работы и положения, выносимые на защиту, имеют надежное научное и клиническое обоснование. Размер выборки исследуемой группы достаточен с учетом исследуемых параметров и характера проводимой научной работы: включено 1130 пациентов с бронхиальной астмой, а также с хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием. Критерии включения и невключения пациентов сформулированы четко и с учетом особенностей, максимально исключающих влияние сопутствующих заболеваний и проводимой терапии на изучаемые показатели и эффективность ГИБТ.

Исследование состоит из двух этапов: на первом этапе проведено поперечное одномоментное исследование, позволившее выделить из общей группы пациентов с ТБА и произвести их эндотипирование и фенотипирование. На втором этапе выполнено когортное проспективное пятилетнее исследование, посвященное стабильности фенотипов ТБА и сравнению стандартной терапии ТБА и терапии, включающей ГИБТ; также на втором этапе выполнено ретроспективное исследование, направленное на изучение стабильности маркеров Т2 воспаления и особенностям течения ТБА в период пандемии COVID-19.

Статистический анализ с использованием методов математического моделирования позволил сформулировать и обосновать выводы, полностью соответствующие задачам проведенного 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 на отечественной популяции определена частота встречаемости различных фенотипов ТБА и их стабильность в ходе долгосрочного наблюдения, а также дана комплексная характеристика маркеров Т2-воспаления при различных фенотипах БА и тяжести течения заболевания. В рамках проведенного исследования впервые определено, что у большинства пациентов с ТБА встречается Т2-эндотип. Детально изучен и описан фенотип БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, произведено сравнение данного фенотипа с клиническим сочетанием БА и ХОБЛ, выделены факторы риска развития БА с фиксированной обструкцией.

В представленном исследовании впервые определены предикторы ответа на ГИБТ пациентов с ТБА, а также продемонстрированы доступные в клинической практике возможности оценки ее эффективности уже через 3 месяца после инициации терапии. Впервые изучена и детально описана стабильность и вариабельность маркеров Т2-воспаления в ходе пятилетнего исследования, в частности, исследование включает описание изменений фенотипов ТБА на фоне стандартной терапии и ГИБТ. Впервые при длительном наблюдении за группами пациентов, получавших различные варианты ГИБТ, выявлено, что повышение уровня маркеров Т2-воспаления после отмены ГИБТ предшествует ухудшению течения ТБА.

В период пандемии COVID-19 впервые показано, что назначение ГИБТ не повышает риск развития новой коронавирусной инфекции, а также 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 течения ТБА, о роли биологических маркеров Т2-воспаления в прогрессии заболевания и развитии его обострений. Данные относительно фенотипирования и эндотипирования пациентов с ТБА, результаты наблюдения за динамикой течения ТБА, выполненная сравнительная оценка ответа на стандартную терапию и терапию с использованием ГИБТ позволяет определить место ГИБТ в терапии ТБА, а также персонифицировать показания к назначению препаратов данной группы. Выявление предикторов ответа на лечение пациентов с ТБА с помощью стандартной терапии и терапии с использованием ГИБТ и созданные на основе выявленных предикторов математические модели позволяют

определить индивидуальную лечебную тактику в отношении пациентов с ТБА. В условиях реальной практики получены данные об эффективности и безопасности различных ГИБТ при длительном применении, а также о течении ТБА после их отмены.

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 ГИБТ, дальнейшего их лечения и оценки его эффективности.

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 научных 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 печатного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований,

обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы достаточен и актуален, содержит 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 представлены современные представления о механизмах развития, клинических особенностях и методах медикаментозного лечения ТБА, а также произведен анализ современных научных и клинических тенденций в указанной области. 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. В обзоре также детально приведены отечественные и зарубежные данные актуальных клинических исследований и исследований реальной клинической практики по применению ГИБТ при ТБА. Анализируются сведения о влиянии инфекции SARS-COV-2-19 на течение ТБА, в том числе у пациентов, получающих ГИБТ. В целом обзор представляет собой глубокий и современный анализ проблемы тяжелой астмы, который хочется порекомендовать к публикации, доступной широкой аудитории врачей специалистов.

Во второй главе приведены материалы и методы исследования, описан и графически представлен его дизайн, сформулированы критерии включения и невключения пациентов в исследование. Дана детальная клиническая характеристика исследуемых групп, подробно описаны использованные методы статистического анализа, включая методы математического моделирования.

Главы с третьей по седьмую посвящены описанию собственных полученных результатов. В третьей главе описаны клинико-функциональные характеристики пациентов с ТБА, частота и стабильность ее фенотипов, а также приводятся данные о встречаемости разных эндотипов ТБА. Четвертая глава содержит детальный анализ различных биомаркеров воспаления дыхательных путей при разных фенотипах ТБА, а также на фоне стандартного разных вариантов лечения; демонстрируются результаты исследования их стабильности и вариабельности. Пятая глава посвящена результатам лечения ТБА с помощью стандартной терапии и с использованием ГИБТ; она включает характеристику пациентов, оценку клинических исходов, функциональных и лабораторных характеристик, данные анкетирования пациентов при долгосрочном наблюдении. Выделена и изучена возможность достижения новой цели лечения – клинической и полной ремиссии ТБА в

условиях реальной практики. Приведены 3 интересных клинических примера сложных пациентов с ТБА, получавших ГИБТ. В шестой главе описаны результаты построения математических моделей, направленных на прогнозировании ответа на лечение при ТБА. На основании антропометрических, клинических, функциональных и лабораторных параметров, а также с использованием динамичных показателей на фоне лечения выделены предикторы и построены математические модели, позволяющие рассчитать вероятность достижения клинически значимой разницы по снижению частоты обострений через 1 год у пациентов, получающих разные варианты лечения ТБА. Было установлено, что у пациентов с ТБА применение ГИБТ в дополнение к стандартной терапии повышает вероятность благоприятного исхода в 7,6 раз. В седьмой главе рассмотрены результаты применения ГИБТ и стандартной терапии у пациентов с ТБА в период пандемии COVID-19. Представляется важным, что проводимая ГИБТ при ТБА не увеличивала риск COVID-19 и не способствовала его тяжелому течению.

Следует отметить, что каждый раздел и/или глава завершаются основными итогами полученных результатов, что делает работу структурной, логичной и существенно облегчает восприятие.

В обсуждении проведен последовательный и очень глубокий анализ полученных результатов в сопоставлении с данными исследований, представленными в опубликованных источниках литературы как российских, так и зарубежных авторов. Автор не просто констатирует полученные результаты и их совпадение или отличие от выполненных ранее работ, но высказывает научно-обоснованные гипотезы причин этих расхождений. Читать обсуждение, как, впрочем, и всю диссертационную работу крайне интересно.

Выводы диссертации обоснованы, четко сформулированы и конкретны, полностью 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. Кроме этого,

хочется отметить раздел «Обсуждение результатов», демонстрирующий глубину владения материалом и анализа результатов с выдвижением ряда гипотез и обоснований полученных результатов и демонстрирующим блестящее владение автором современной литературы по теме работы. Безусловным украшением работы являются три клинических примера пациентов ТБА, получающих ГИБП, причем у двух из них потребовалась смена биологического препарата.

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

Имеются незначительные замечания по оформлению работы в виде неизбежных описок или пропусков слов. Однако, в целом, работа производит впечатление очень структурированного, логичного и фундаментального труда, при этом очень хорошо оформленного. Принципиальных замечаний к представленным материалам исследования нет.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем объясняется более редкая частота аллергического фенотипа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой по сравнению с легкой и среднетяжелой?
2. Учитывая полученные Вами результаты, касающиеся увеличения биомаркеров и ухудшения состояния пациентов с ТБА после отмены ГИБТ, что Вы думаете о перспективе изменения режима применения ГИБП после достижения критериев клинической ремиссии с целью возможного более пролонгированного лечения?
3. Как Вы оцениваете перспективу применения новых иммунобиологических препаратов, применение которых возможно при T2 и не T2-воспалении, в отношении пациентов с фенотипом ТБА+ХОБЛ, ТБА у пациентов с ожирением?

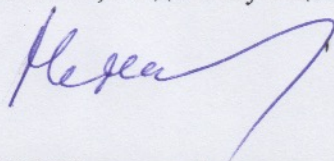
Заключение

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 научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы оптимизации 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:

заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.00.36. Аллергология и иммунология; по действующей номенклатуре - 3.2.7. Иммунология), профессор



Ненашева Наталья Михайловна

Подпись профессора Н.М. Ненашевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России

д.м.н., профессор



Чеботарева Т.А.

« 16 » 05 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1

Сайт: <https://rmapo.ru>. Тел.: +7 (495) 680-05-99. E-mail: rmapo@rmapo.ru