

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, доцента кафедры клинической аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Курбачевой Оксаны Михайловны на диссертационную работу Нагаткина Дмитрия Александровича «Оптимизация ведения взрослых пациентов с бронхиальной астмой при помощи сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 - пульмонология

1. Актуальность научного исследования

Бронхиальная астма является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире, последние эпидемиологические оценки говорят, что общая численность больных с астмой составляет около 300 миллионов человек. Заболеваемость серьезно варьирует в зависимости от региона и составляет от 5 до 20 %. Рост количества пациентов, страдающих бронхиальной астмой, резко усилился в последние десятилетия и был сопряжен с ростом заболеваемости такой патологии как – аллергический ринит, экзема и атопический дерматит. Современные данные указывают на связь роста встречаемости аллергии со стремительной урбанизацией населения.

Прогнозируемое увеличение городского населения до 2025 года в целом по всем регионам земного шара составит от 45 до 59 %. Предполагается, что вместе с ростом урбанизации будет отмечаться нарастание количества пациентов имеющих в своем анамнезе бронхиальную астму.

Бремя бронхиальной астмы настолько серьезно, что в ряде стран лечение этой патологии признано одним из приоритетных направлений в политике здравоохранения. Считается, что из 250 смертей происходящих в мире 1 смерть приходится на обострение бронхиальной астмы, при этом большинство летальных исходов можно избежать, применив долгосрочную грамотно подобранную базисную терапию и своевременное корректное лечение обострений.

Внедрение глобальной инициативы по астме (GINA), начатое в 1989 году национальным легочным, сердечным институтами, национальным институтом

крови и национальным институтом здоровья США совместно с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) основано на принципе лучших клинических данных по терапии заболевания. Эта инициатива позволила привлечь внимание медицинской общественности к проблеме бронхиальной астмы и выработать оптимальные алгоритмы для ее лечения.

Несмотря на значительные успехи в фармацевтической индустрии и лечении пациентов с астмой, на сегодняшний день остается открытым множество вопросов. Базисная терапия не позволяет добиться контроля почти у половины больных, страдающих бронхиальной астмой. Это связано и с открытием иных путей воспаления, комплаентностью больных, а также ограничением мишеней воздействия, имеющихся на сегодняшний день молекул и гетерогенностью бронхиальной астмы. Наличие различных клинко-патогенетических фенотипов и эндотипов этого заболевания изучено на сегодняшний день недостаточно и представляет интерес для медицинского мирового сообщества.

В основе патогенеза бронхиальной астмы нередко лежит аллергическое воспаление, связанное с сенсибилизацией организма к различным классам аллергенов. Реализация аллергического воспаления в дыхательных путях, связанное с активацией Th2 механизма иммунного ответа, возникновение ранней и поздней фазы аллергического ответа нередко приводит к персистирующему воспалению в бронхиальном дереве.

Аллерген-специфическая иммунотерапия, метод, который был впервые применен и описан в 1911 Нуном и Фрименом, у пациентов с сенной лихорадкой. В течение более чем 100 лет понимание аллергического воспаления и исследование метода позволило многое прояснить в механизме воздействия аллергенов на иммунную систему человека. Несмотря на обширную историю метода, остается множество проблем, которые требуют решения.

Нет единого мнения по стандартизации аллергенов, на сегодняшний день предложены три основные стратегии стандартизации: по суммарной

активности аллергенов, по биологической активности, по содержанию в препарате главных аллергенов в единице массы. Сублингвальный путь введения аллергенов, используемый относительно недавно является одним из самых перспективных и представляет большой научный интерес.

Проблемам гетерогенности бронхиальной астмы, эффективности метода сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, эффективности базисной терапии у различных групп пациентов посвящено исследование Д. А. Нагаткина, описанное в тексте диссертации «Оптимизация ведения взрослых пациентов с бронхиальной астмой при помощи сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии». Таким образом диссертационное исследование, проведенное Д.А. Нагаткиным является важным и актуальным.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Тщательный анализ современной литературы, посвященной проблеме бронхиальной астмы, позволяют автору получить объективное представление о состоянии проблемы. В диссертационном исследовании поставлены адекватные задачи, использованы современные методы, рекомендуемые для изучения пациентов с бронхиальной астмой.

Использованные методы статистической обработки материала, а также объем набранных пациентов позволяют судить о достоверности полученных автором данных.

Изучение воздействия сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии представляет большой научный интерес в современном медицинском сообществе, о чем свидетельствует появление большого числа публикаций, которые, в том числе, были проанализированы автором, посвященных этой проблеме.

Исследование качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой при помощи вопросника SF-36 после проведения предсезонно-сезонного курса сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии осуществлено

впервые, также автор впервые оценил воздействие этого метода на дозу базисных препаратов, необходимых для достижения контроля симптомов заболевания.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации

Автором доказано преимущество сочетания метода сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии с базисной терапией перед монотерапией ингаляционными глюкокортикостероидами. Использование метода позволяет существенно снизить объем препаратов, необходимый для контроля симптомов заболевания.

Применение фенотипического подхода, совместное использование одновременно двух вопросников позволяет снизить количество пациентов, испытывающих ночные симптомы на 54 %, уменьшить потребность в коротко действующих β 2-агонистах в среднем на 1,83 ингаляции и сократить количество симптомов в неделю на 38 %.

Выявлено, что параметры контроля заболевания имеют прямую зависимость между индексом курящего человека и индексом массы тела. Увеличение обоих индексов ведет к ухудшению прогноза и меньшему проценту пациентов, достигающих контроля симптомов бронхиальной астмы.

4. Оценка содержания диссертации

Структура диссертации выстроена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, объекта и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста. Работа проиллюстрирована 20 рисунками и 8 таблицами. Библиографический список содержит в себе 156 источников, из них 61 отечественных и 95 зарубежных авторов.

В первой главе диссертации, посвященной обзору литературы, достаточно подробно описываются вопросы распространенности патологии, механизмы иммунопатогенеза бронхиальной астмы, использование различных инструментов для оценки контроля симптомов и качества жизни с патологией,

достаточно подробно освещены насущные проблемы пульмонологии и клинической иммунологии в отношении бронхиальной астмы.

Во второй главе подробно описываются методы и дизайн исследования, которое было проведено Д.А. Нагаткиным, освещены особенности измерения функциональных показателей легких, подсчета баллов в вопросниках по контролю над астмой и при оценке качества жизни.

В третьей главе подробно и полно представлены данные полученные автором в ходе проведения исследования, производится оценка и статистическая обработка полученных материалов, отражаются статистически достоверные и клинически значимые различия между исследуемыми группами. Четко выявлены преимущества метода сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, хорошо описаны клинические особенности пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы.

Обсуждение полученных результатов, представленное в четвертой главе, согласуется с выводами и практическими рекомендациями, представленными в заключении диссертации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 работ из них 4 в рецензируемых ВАК Минобрнауки России журналах. Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на ежегодных Международных конгрессах Европейского Респираторного общества (Вена, 2012; Мюнхен, 2014); Международном конгрессе Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (EAACI Congress, Копенгаген, 2014), Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Казань, 2013; Москва, 2014).

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата изложено на 24 страницах и соответствует основным положениям и выводам диссертации.

В процессе рецензирования работы возникли следующие вопросы:

1. Имелись ли в группе пациентов, использующих метод сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии местные и системные нежелательные явления? Если имелись, то какое лечение применял автор у больных для

купирования симптомов? Приводили ли нежелательные явления к отмене терапии?

2. Все ли пациенты находились на максимальной поддерживающей дозе 8 нажатий три раза в неделю или кто-то применял препарат в меньших объемах?

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Нагаткина Д.А. «Оптимизация ведения взрослых пациентов с бронхиальной астмой при помощи сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии» (научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор А.В. Жестков), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной пульмонологии по изучению возможности оптимизации ведения пациентов с бронхиальной астмой.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Нагаткина Д.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства России,
отделение бронхиальной астмы №5, заведующая отделением
адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе д. 24 кор. 2,
тел. +7-499-612-88-29, e-mail: kurbacheva@gmail.com),
доктор медицинских наук,
профессор

Оксана Михайловна Курбачева