

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ненашевой Натальи Михайловны на диссертационную работу Вафиной Адели Рустемовны на тему «Оценка ведения больных бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: проспективное наблюдательное исследование», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология

Актуальность темы выполненной работы

Согласно данным мировой статистики, бронхиальная астма (БА) является одними из наиболее распространенных хронических заболеваний человека и представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Несмотря на достигнутые успехи в понимании патогенеза БА, определения фенотипов и эндотипов заболевания, сохраняется значимый пул пациентов с тяжелой БА и БА, трудной для лечения, который требует участия специалистов экспертного уровня. Оказание помощи этим пациентам проводится врачами различных специальностей — терапевтами, педиатрами, пульмонологами и аллергологами. Вполне логично, что рациональная маршрутизация этих пациентов может ускорить достижение контроля над БА, что требует изучения характеристик пациентов, находящихся в разных медицинских учреждениях. В последние годы большое внимание уделяется роли оценки эозинофилов периферической крови при оптимизации терапии, разработаны количественные критерии для назначения биологических препаратов. Однако это направление также остаётся перспективным в отношении значимости количественных характеристик эозинофилии и тяжести течения БА. Качество жизни пациентов с БА страдает существенно, что доказано многими рандомизированными и наблюдательными исследованиями. Детализация снижения качества жизни, связанного со здоровьем, позволяет точнее оценить исходное состояние пациента и динамики в процессе лечения. В этом отношении недостаточно изученным остаются слабость и утомляемость пациентов. Наиболее доступными для

коррекции и контроля являются приверженность врачебным назначениям и правильность использования средств доставки препаратов — ингаляторов. Однако работы последних лет и глобальная инициатива GINA 2022 подтверждают, что эти вопросы открыты и требуют новых решений.

Исходя из вышеизложенного, тема диссертационной работы Вафиной А.Р. по изучению особенностей течения у пациентов БА, направленных на третий уровень медицинской помощи для выявления причин недостаточного достижения контроля над заболеванием, является актуальной, а её разработка важна для науки и практики.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что впервые в условиях реальной клинической практики проведено исследование характеристик пациентов, состояние которых потребовало участия специалистов экспертного уровня, среди которых низкий уровень приверженности врачебным назначениям и высокая частота применения бронхолитиков короткого действия. В проведённой работе уровень контроля над заболеванием был сопряжен с частотой обострений, функциональными показателями и частотой контроля за правильностью техники применения ингаляторов. А.Р.Вафина провела оригинальное сопоставление разных уровней эозинофилии с тяжестью течения БА во всей когорте пациентов и при полном исключении фактора курения. Впервые для оценки синдрома усталости при БА применен вопросник FAS и установлена зависимость этого синдрома от тяжести течения БА, уровня контроля, а также с результатами применения других стандартизированных вопросников.

Проведённое исследование позволило констатировать низкий уровень БА с достижением полного контроля. Среди пациентов с тяжёлым течением БА эозинофилия была в половине случаев, 83,2% имели синдром усталости, низкую частоту обратимости бронхообструктивного синдрома и высокую частоту использования бронхолитиков длительного действия (69,7%).

Результаты работы показали, что эозинофилия крови, как отдельный маркер, без учета других факторов, при делении на уровне 500 клеток/мкл не имеет сопряженности с тяжелым течением бронхиальной астмы и уровнем контроля над заболеванием. Актуальны результаты сопоставления пациентов, наблюдавшихся пульмонологических и аллергологических учреждениях, при амбулаторном наблюдении и в стационарах. Вполне обоснованно звучит рекомендация оценки синдрома усталости, установленного на основании нового вопросника FAS, поскольку он коррелировал с тяжестью течения, контролем над БА и частотой применения системных глюкокортикостероидов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основании проведенного исследования и полученных результатов сформулированы характерные особенности клинического течения БА у пациентов, у которых на ранних этапах ведения пациентов не был достигнут должный контроль над заболеванием. Автор, базируясь на полученных данных, рекомендует для снижения бремени БА на третьем уровне оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики увеличить приверженность лечению посредством обучения технике ингаляций и регулярного контроля выполнения назначений и за правильностью выполнения ингаляций, повысить контроль за применением бронхолитиков короткого действия. А.Р.Вафина показала информативность использования оригинального отечественного вопросника для оценки приверженности назначенному лечению пациентов БА, который ранее использовался в других областях медицины. Значимым для науки и практики является оценка синдрома усталости с помощью валидизированного в России вопросника FAS. Следует заметить, что Российским респираторным обществом применение этого вопросника полностью автоматизировано, доступно для практического врача в виде онлайн системы, формирующей заключение о наличии и типе усталости. Важным для практики является оценка потоков пациентов для наблюдения у аллергологов и пульмонологов — в молодом возрасте при наличии атопического фенотипа наблюдение аллерголога, у лиц старшего

возраста с сопутствующими неаллергическими заболеваниями – наблюдение пульмонолога.

Материалы диссертационного исследования используются в учебной и методической работе со студентами и ординаторами на кафедрах фтизиопульмонологии и внутренних болезней Казанского ГМУ Минздрава России, в практической работе в Республиканской клинической больнице Минздрава Татарстана, в пульмонологическом центре г.Казани.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование Вафиной А.Р. выполнено с использованием современных методов исследований — клинических, лабораторных, функциональных. Изложенные автором научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на исследовании 458 пациентов с БА, деление которых на подгруппы позволяло не терять репрезентативности результатов.

Дизайн исследования включал: сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, лабораторные исследования, включая подсчет и градацию абсолютного количества эозинофилов периферической крови, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) в исходном состоянии и при проведении пробы с бронхолитиком короткого действия. Для оценки уровня контроля БА использовали опросник АСТ-тест и критерии GINA. Период набора материала составил 4 года.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 18, включающей в себя все необходимые методы статистического анализа, что позволяет считать результаты работы обоснованными и достоверными.

Выводы четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на полученных данных и включают рекомендации по применению новых инструментов-вопросников и путей достижения лучшего контроля на основании выявленных проблем.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы отражены в 20 публикациях, 8 из которых в рецензируемых журналах из списка, рекомендованного ВАК Российской Федерации (4 из них индексируются в электронной базе данных Scopus). Полученные результаты были представлены и обсуждены на конференциях и съездах всероссийского и международного уровня.

Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа является русскоязычной рукописью общим объемом в 155 страниц основного текста. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, четырех глав (литературный обзор, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 11 рисунками и имеет 5 приложений. Список литературы содержит 206 источников (50 отечественных и 156 зарубежных).

Введение диссертации включает в себя аргументированное обоснование актуальности темы данного исследования, четко сформулированные цель и задачи, освещенные в полной мере научную новизну, практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, апробацию результатов исследования.

Обзор литературы отражает состояние исследуемой проблемы по данным российских и зарубежных источников. Автор описывает современные представления об общих механизмах развития БА, акцентируя внимание на недостаточный уровень контроля над БА и приверженностью назначениям. Автор подробно анализирует опубликованные исследования по оценке тяжести течения, эффективности проводимой терапии и достижению контроля над БА. Обзор литературы хорошо структурирован и включает в себя работы по приверженности терапии, организации помощи больным БА, роли эозинофилии, способам оценки качества жизни, связанного со здоровьем.

Заключение первой главы полностью отражает обоснованность поставленных перед автором цели и задач исследования.

Детально представлен дизайн исследования, включающий обследование всех пациентов и дальнейшее разделение на сопоставимые подгруппы по приверженности, частоте обострений, наличию усталости, амбулаторной и стационарной помощи, а также наблюдению у аллергологов и пульмонологов.

Подробно описаны материалы и методы исследования, включающие клинико-anamнестический анализ, методы оценки уровня контроля БА, определение уровня общего IgE, С-реактивного белка, лептина и адипонектина (помимо стандартного набора лабораторных исследований), антропометрию, исследование ФВД, метод МСКТ (для измерения площадей ВЖТ и ПЖТ), консультацию ЛОР-врача. Учитывая полиморбидность исследуемых пациентов, при необходимости в план обследования включали консультацию гастроэнтеролога, кардиолога и др. Также во второй главе подробно охарактеризованы пациенты, включенные в исследование на основании четких критериев включения и исключения.

Полученные результаты были обработаны с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 18. Количественные переменные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и квартилей ($Me [Q_1, Q_3]$) (в зависимости от нормальности распределения). Для сравнения частот качественных переменных применялся критерий Хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты собственных исследований представлены десятью разделами, согласно результатам общей и групповой статистической обработки. Разделы 3.1 и 3.2 дают полное представление о пациентах, включенных в исследование и проводимой им терапии.

Раздел 3.3 посвящен сравнению пациентов, приверженных и не приверженных назначениям врача. Среди не приверженных терапии автор отметила более частые обострения болезни и госпитализации в связи с БА,

худшие показатели, характеризующие форсированный выдох, высокую частоту ночных дополнительных ингаляций бронхолитиков короткого действия через ДАИ. При этом не приверженные к лечению в три раза чаще называли наиболее эффективными препаратами бронхолитики короткого действия, а средствами доставки, при котором они получали наибольшее облегчение, были именно ДАИ, высказывали желание использовать любые препараты только по потребности. Автор высказала гипотезу о том, что на выполнение врачебных назначений влияет контроль техники ингаляций на последующих визитах — он проводился у 61,8% приверженных к терапии больных и у 49,8% — не приверженных.

В разделе 3.4. приведены характеристики пациентов с наличием обострений/госпитализаций в течение последнего года. Они были старше, чаще испытывали чувство усталости, реже достигали контроля над БА, значительно чаще получали системные глюкокортикостероиды, реже были привержены лечению.

Раздел 3.5 «Сравнение больных бронхиальной астмой, с различной степенью эозинофилии в периферической крови» интересен тем, что автор использовала различные градации абсолютного количества эозинофилов периферической крови — до 150 (n=197), 150-299 (n=74), 300-499 (n=53) и 500 и более клеток/мкл (n=53). Для большей чистоты анализа А.Р.Вафина исключила госпитализированных пациентов. По тяжести течения БА больные с разным уровнем эозинофилов периферической крови не различались, а больные с более высоким уровнем эозинофилии имели тенденцию к лучшему контролю БА и большей частоте ринитов. Пациенты с более высоким уровнем эозинофилов имели тенденцию к более высоким значениям ОФВ₁ и частым обострениям в течение последнего года.

Раздел 3.6 «Сравнение пациентов, наблюдавшихся амбулаторно у пульмонологов и у аллергологов» представлен подробным анализом и субанализом. Основной и дополнительный анализ данных подтвердили значимые различия пациентов с БА, наблюдавшихся у пульмонологов и

аллергологов. Среди пациентов, наблюдающихся у аллергологов, было больше мужчин, они были моложе, значительно чаще имели БА легкого и контролируемого течения, у них чаще отмечалась эозинофилия, они в 3 раза чаще страдали аллергическим ринитом, у них в течение последнего года было меньше обострений и госпитализаций, в 2 раза реже ОВФ₁ был ниже нормы, и они в 2 раза реже пользовались бронхолитиками короткого действия.

Раздел 3.7, посвящённый сравнению пациентов, наблюдавшихся у пульмонологов в поликлиниках и в стационаре, вполне закономерно указывает, что среди пациентов с БА, находившихся в стационарах, была больше доля лиц с неконтролируемым заболеванием и БА тяжёлого течения, чаще встречались сопутствующие заболевания, такие как ГБ и ГЭРБ, выше была доля курильщиков, чаще встречались больные с обострениями и госпитализациями в течение 12 месяцев, ФЖЕЛ и ОФВ₁ значимо чаще были ниже нормы, им в 1,5 раза чаще приходилось ночью прибегать к бронхолитикам, они чаще отмечали преимущество и эффективность ИГКС/ДДБА, они чаще отметили удобство ДПИ, тогда как поликлинические — ДАИ.

Раздел 3.8 «Сравнение пациентов, наблюдавшихся у пульмонологов в стационарах города и в республиканской больнице» свидетельствует, что в головное республиканское учреждение поступали более тяжёлые пациенты.

Раздел 3.9 «Сравнение пациентов, наблюдавшихся у аллергологов городского и республиканского аллергологического центра» позволяет утверждать, что параметры пациентов с БА, наблюдавшихся в городском и республиканском аллергологических центрах, имели минимальные различия.

Раздел 3.10 «Оценка результатов применения вопросника оценки усталости у больных бронхиальной астмой» носил инновационный характер, поскольку был посвящён впервые использованному при БА вопроснику по оценке усталости. Усталость встречалась значимо чаще у находившихся в стационаре, у наблюдавшихся у пульмонологов, у лиц с избыточной массой

тела, у лиц с неконтролируемой БА, при тяжёлом течении заболевания, у лиц с 3 и более обострениями в году, с хотя бы одной госпитализацией.

В главе обсуждения приведена интерпретация собственных данных, обсуждены выявленные различия между сравниваемыми группами больных БА и представлено сопоставление полученных результатов с современными литературными сведениями.

Сформулированные выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертационной работы. Представленные диссертантом рекомендации имеют безусловную практическую значимость.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе, оформление соответствует требованиям ВАК Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, не выявлено.

Вопросы:

1. В Вашей работе встретилась подгруппа пациентов, которые курили. Как Вы исключали у них сопутствующий диагноз ХОБЛ?
2. Известно, что биологическая терапия показана пациентам с тяжёлой эозинофильной астмой. Какова была доля таких пациентов и не могло ли это быть еще одним путём достижения контроля над заболеванием?

Заключение

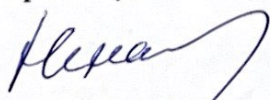
На основании изложенного считаю, что диссертационная работа Вафиной Адели Рустемовны на тему: «Оценка ведения больных бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: проспективное наблюдательное исследование», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной научной задачи оценки состояния пациентов с бронхиальной астмой, не достигающих контроля на уровне первичных учреждений здравоохранения, с помощью оценки количества эозинофилов,

приверженности и усталости и показаны пути оптимизации помощи этим пациентам, которые сократят нагрузку на экспертный уровень оказания специализированной помощи, что имеет существенное значение для медицинской науки, в частности, для пульмонологии.

По своей актуальности, практической значимости, новизне полученных результатов, объему и достоверности материала представленная работа соответствует требованиям п. 9 и 10 раздела П Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор — Вафина Аделя Рустемовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, медицинские науки.

Официальный оппонент:

Ненашева Наталья Михайловна
доктор медицинских наук (14.03.09), профессор, заведующая кафедрой
аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО Российская Медицинская
Академия Непрерывного Профессионального Образования Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Согласна на обработку моих персональных данных



Подпись профессора Н.М. Ненашевой заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор



Чеботарева Т.А.

«7» 12 2022 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
Тел.: +7 (499) 252-21-04; e-mail: rmapo@rmapo.ru