

ОТЗЫВ

официального оппонента, члена-корреспондента РАН, профессора РАН, доктора медицинских наук Зыкова Кирилла Алексеевича, 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 диссертационного исследования

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным гетерогенным заболеванием, распространённость которого растёт и социальное бремя БА связано с высоким процентом обострений, а медицинская проблема определяется отсутствием связи между тяжестью течения БА и тяжестью обострений, которые могут быть жизнеугрожающими. По данным последней редакции глобальной инициативы GINA 2022 БА поражает от 1% до 18% населения в различных странах. Согласно данным российских исследований, распространённость БА в нашей стране составляет 5–7 %. Особенностью отечественных пациентов является невысокий уровень приверженности сделанным назначениям несмотря на то, что лекарственное обеспечение находится на должном уровне как по региональной, так и по федеральной льготе. БА остаётся значимым экономическим бременем, ввиду позднего обращения пациентов, высокой частоты обращения за скорой и неотложной медицинской помощью и последующих госпитализаций. Большинство исследований БА в мире проводится в рамках международных рандомизированных клинических исследований, в которых пациенты отбираются по строгим критериям и их наблюдение ведётся под постоянным мониторингом исследователей, и нередко отобранные пациенты только в 7-10% соответствуют реальной клинической практике. В последнее время вслед за

изучением новых методов лечения в клинических исследованиях, те же методы стали изучать в условиях реальной клинической практики. В связи с этим диссертационная работа Вафиной Адели Рустемовны, посвящённая изучению состояния пациентов с БА, обратившихся на третий, экспертный уровень медицинской помощи представляет как научный, так и практический интерес, и актуальность работы сомнений не вызывает.

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

А.Р.Вафина хорошо обосновала актуальность темы диссертационного исследования, четко сформулировала цель и последующие 6 задач, которые последовательно определяют достижение поставленной цели. Выводы соответствуют поставленным задачам. Дизайн работы адекватен цели и задачам, предусматривает применение методов оценки состояния пациентов с БА, рекомендованных отечественными и международными руководствами. Также был применен новый вопросник оценки усталости FAS, валидизированный Российским респираторным обществом. Ключевой позицией в критериях отбора пациентов в исследование было их пребывание на третьем уровне оказания медицинской помощи у специалистов пульмонологов и аллергологов, когда не удавалось достигнуть контроля над БА на первичном уровне. Статистическая обработка проведена адекватно. Правильно использованы параметрические и непараметрические методы, исходя из оценки правильности распределения соответствующих выборок данных. Всё это позволяет подтвердить достоверность результатов проведенного исследования и обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и научная новизна и практическая значимость

Вафиной Аделей Рустемовной проведена работа, в которой сочетаются организационные и клинические аспекты исследования, имеющая необходимые признаки новизны. В частности, было установлено, что причинами пребывания пациентов с БА на третьем уровне оказания медицинской помощи в Республике Татарстан является низкий уровень контроля над заболеванием перед их переводом, низкий уровень приверженности врачебным назначениям, высокая частота применения бронхолитиков короткого действия. Неприверженность назначениям, в свою очередь, имела сопряжённость с уровнем контроля над заболеванием. Впервые на региональном уровне установлены значимые различия по тяжести БА, контролю над БА, по спектру сопутствующих заболеваний и проводимому лечению пациентов, наблюдавшихся у пульмонологов и аллергологов, что имеет практическую ценность при маршрутизации пациентов. Впервые для оценки синдрома усталости при БА применен вопросник FAS.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Вафиной Адели Рустемовны «Оценка ведения больных бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: проспективное наблюдательное исследование» выполнена по специальности 3.1.29. Пульмонология и полностью соответствует этой дисциплине.

Диссертация имеет структуру, состоящую из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Объем диссертационной работы — 155 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 32 таблицами, имеет 5 приложений.

Первая глава посвящена анализу отечественных и зарубежных публикаций посвящённых эпидемиологии БА, современным представлениям о частоте и причинах обострений, тяжести, терапии и контроле БА. Соискатель проанализировала литературу по проблемам комплаентности и приверженности при БА, виды инструментов для их оценки. А.Р.Вафина заострила внимание на различных аспектах изучения эозинофилии у пациентов с БА, научных и прикладных значениях этого лабораторного показателя. Завершает обзор оценка значимости усталости и её влияния на качество жизни пациентов с БА. Использованные источники литературы полноценно отражают современное состояние вопроса по исследуемой проблеме.

Вторая глава посвящена материалу и методам исследований. Автор даёт полную характеристику обследованных пациентов, критерии включения и исключения. Общий дизайн работы описан как словесно, так и в виде блок-схемы. Дизайн исследования адекватен поставленным задачам. В исследование было включено 458 больных БА, медиана возраста составила 60,0, что уже на этом этапе позволяет говорить о смещении пациентов в старшую возрастную группу. Автор подобрала адекватные методы обследования пациентов и статистической обработки материала, что обеспечивает высокое качество полученных результатов.

Третья глава представлена результатами исследований, которые изложены в десяти подразделах. В подразделе 3.1 А.Р.Вафина даёт детальную характеристику пациентов, в подразделе 3.2 — описание лечения и структуру конкретных классов применявшихся препаратов.

В подразделе 3.3. «Сравнение пациентов, приверженных и не приверженных назначениям врача» обращает на себя внимание соотношение сравниваемых подгрупп — приверженных (241 пациент) и не приверженных назначениям (217 пациентов), что актуализирует проблему неприверженности. Соискателем было показано, что больные БА женщины чаще привержены назначениям, чем мужчины. Среди не приверженных назначениям чаще

происходили обострения болезни и госпитализации в связи с БА, выше была потребность в ночных дополнительных ингаляциях, ниже были значения ФЖЕЛ и ОФВ₁.

В подразделе 3.4 отмечено, что пациенты с наличием обострений/госпитализаций, в отличие от не имевших таковых, в течение последнего года были старше по возрасту, чаще испытывали чувство усталости, реже достигался контроль над БА, чаще встречались сопутствующие заболевания, чаще получали системные глюкокортикостероиды.

Подраздел 3.5 «Сравнение больных бронхиальной астмой, с различной степенью эозинофилии в периферической крови» представлен детальным сопоставлением пациентов с разным уровнем эозинофилии крови, при этом использован ступенчатый метод разделения на подгруппы, позволяющий определить статистически значимые пограничные величины, с интервальными значениями эозинофилов до 150 (n=197), 150-299 (n=74), 300-499 (n=53) и 500 и более клеток/мкл (n=53). 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. Это указывает на необходимость рассматривать этот лабораторный показатель в комплексе с другими параметрами, характеризующими БА.

Подраздел 3.6 «Сравнение пациентов, наблюдавшихся амбулаторно у пульмонологов и у аллергологов» свидетельствует о значимых различиях у этих пациентов. Пациенты, наблюдавшиеся у пульмонологов, чаще имели неконтролируемую БА, сопутствующие заболевания, у них значимо чаще встречались обострения и госпитализации. В то же время пациенты аллергологов почти в 2 раза чаще имели аллергический ринит, у них значимо

чаще была эозинофильная БА, тогда как по частоте применения БКД и потребности в ночных ингаляциях различий не было.

В подразделе 3.7 «Сравнение пациентов, наблюдавшихся у пульмонологов в поликлиниках и в стационаре» отмечены значимые различия у госпитализированных пациентов и проходящих лечение амбулаторно. Все характеристики пациентов в стационаре были тяжелее и хуже, чем у амбулаторных. Как и следовало ожидать, среди находившихся в стационарах, была больше доля лиц с неконтролируемым заболеванием и БА тяжёлого течения, чаще встречались сопутствующие заболевания, выше была доля курильщиков, чаще встречались обострения, ФЖЕЛ и ОФВ₁ значимо чаще были ниже нормы. Пациенты, обследованные в условиях поликлиник, имели более частый контроль за техникой ингаляций, предпочитали ингалировать препараты базисной терапии 1 раз в день, тогда в стационаре больные предпочитали 2 ингаляции в день. Интересно, что при всех этих различиях доля приверженных лечению больных не различалась.

«Сравнение пациентов, наблюдавшихся у пульмонологов в стационарах города и в республиканской больнице» было предметом исследования в подразделе 3.8. Вполне логично, что автор выявила более 5 обострений БА в году у пациентов республиканской больницы, у них выше была потребность в ночных ингаляциях, они несколько чаще отмечали, что врачи контролировали у них технику ингаляций и предпочитали пользоваться ингаляторами по потребности. Приверженность назначениям врачей была значимо выше в городских клиниках.

Проведённое в подразделе 3.9 «Сравнение пациентов, наблюдавшихся у аллергологов городского и республиканского аллергологического центра» выявило минимальные различия. В городском центре в 1,5 раза чаще больные имели второй диагноз ринит, в течение последнего года у них значимо меньше было отмечено обострений, они предпочитали бы пользоваться ингаляторами один раз в сутки, значимо чаще они были привержены назначенной терапии.

И последний подраздел «Оценка результатов применения вопросника оценки усталости у больных бронхиальной астмой» представляет подробно результаты применения этого нового инструмента при БА, с разделением усталости на общую, ментальную и физическую. Признаки усталости имели сопряжённость с качеством сна пациентов, одышкой, с симптомами, нарушающими активность пациента в утренние часы. Пациенты с ринитом и гипертонической болезнью достоверно чаще имели общую усталость. Приём системных глюкокортикостероидов также чаще встретился у пациентов с наличием усталости.

Выводы автора и практические рекомендации логично вытекают из поставленной цели, задач и соответствуют результатам проведенных исследований. По результатам проведенного исследования, соискателем были предложены практические рекомендации по оптимизации ведения пациентов до их попадания на третий уровень оказания медицинской помощи. Обосновано применение нового вопросника по оценке усталости при БА.

Библиография содержит 206 литературных источников, из которых 50 - отечественных и 156 зарубежных.

Результаты исследования были изложены в 20 печатных работах, из них 8 статей опубликованы в рецензируемых журналах, включенных в «Перечень рецензируемых научных изданий», рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования для опубликования основных результатов диссертационного исследования, а четыре статьи в научных изданиях, индексируемых базой Scopus. Основные положения и результаты диссертации Вафиной Адели Рустемовны доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

Автореферат по содержанию соответствует диссертации и отражает основные её положения, результаты и выводы, содержит список опубликованных работ по теме диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы Вафиной Адели Рустемовны могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении в условиях учреждений первичного звена, а также в работе терапевтических, пульмонологических и аллергологических отделений и центров. Коррекция выявленных причин недостаточного достижения контроля над БА на ранних этапах курации пациентов позволит снизить нагрузку на учреждения третьего уровня, минимизировать риски тяжёлых обострений, что снизит затраты практического здравоохранения. Результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедр вузовского и послевузовского образования по специальностям «пульмонология», «внутренние болезни» и «аллергология».

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несомненным достоинством диссертации Вафиной Адели Рустемовны является комплексная оценка данных большой группы пациентов с БА, не достигающих контроля на первичном этапе медицинской помощи. Полученные новые данные о пациентах с разной частотой обострений, с разным уровнем эозинофилии крови, с разной степенью приверженности и наличием слабости позволили приблизить решение актуальной задачи пульмонологии — совершенствование подходов к диагностике и лечению пациентов с БА, до их попадания на экспертный уровень медицинской помощи. Результаты диссертационного исследования позволят формировать адекватный план коррекции лечебного процесса для достижения контроля над БА. Имеющиеся замечания носят преимущественно редакционный характер, не являются принципиальными и не снижают значимость работы.

Вопросы к обсуждению:

1. В названии диссертационной работы указан проспективный характер исследования, в связи с чем просьба указать, какая часть проведенного исследования носила проспективный характер?
2. В работе установлена ассоциация между наличием усталости у пациентов и приемом СГКС, в связи с чем возникает вопрос: каковы причинно-следственные отношения между этими параметрами, при их наличии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Вафиной Адели Рустемовны на тему «Оценка ведения больных бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: проспективное наблюдательное исследование», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.29. Пульмонология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по совершенствованию диагностики и лечения пациентов с бронхиальной астмой посредством применения новых вопросников по приверженности назначениям, усталости и коррекции ведения пациентов, что позволит достигать контроля над заболеванием на более ранних этапах наблюдения, что имеет важное практическое значение для медицины, а именно — пульмонологии.

По своей актуальности, практической значимости, новизне полученных результатов, объему и репрезентативности 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:

Заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН (шифр специальности 3. 1.29)

Гербовая печать

Зыков Кирилл Алексеевич
ПОДПИСЬ ЗАБЕРЯЮ
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА
КАДРОВ ЖУКОВА Н И *Жуков*

21.12.2022

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России)

Почтовый адрес: 115682, Российская Федерация, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28; тел.(раб.): 8 495 395-63-93, электронный адрес: secretary@pulmonology-russia.ru