

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор
по научной работе
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России
д.м.н., профессор
А.Г. Куликов
« _____ » _____ 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Шишиморова Ивана Николаевича «Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология в Диссертационный совет Д 208.008.02 на базе ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа И.Н. Шишиморова посвящена проблеме клинического течения бронхиальной астмы у детей с различным фоновым уровнем магния и оптимизации фармакотерапии этой нозологии с учетом указанных аспектов.

Проведенный автором поиск новых путей повышения эффективности базисной терапии бронхиальной астмы не случаен и объясняется недостаточной эффективностью существующих в настоящее время подходов к лечению этого заболевания: даже при регулярном приеме базисной терапии течение астмы остается неконтролируемым примерно у 20-50% пациентов [Mintz M., 2009; Partridge M.R., 2006; Nathan R.A., 2004; Mehuys E., 2006; Stanford R.H., 2010; Liu, A. H., 2010]. Такая ситуация неминуемо приводит к увеличению частоты развития обострений у пациентов и затрат на их лечение.

Возможным объяснением образовавшейся проблемы является многообразие фенотипов бронхиальной астмы, учесть которые в полном объеме не может существующий в настоящее время ступенчатый подход к терапии этого заболевания. В связи с этим в последней редакции международного согласительного документа GINA была признана необходимость проведения дополнительных исследований по изучению особенностей патогенеза и разработке персонафицированных подходов терапии бронхиальной астмы у пациентов с различными фенотипами данного заболевания [GINA, 2015].

В последние годы одним из возможных патогенетических механизмов поддержания аллергического воспаления у больных с бронхиальной астмой рассматривается дефицит магния. По данным зарубежных и отечественных исследований на фоне дефицита магния у здоровых детей чаще выявляются сниженные показатели функции внешнего дыхания и увеличивается риск развития астмы в дальнейшем [A. A. van Oeffelen, 2011; Britton J., 1994; Frank D., 2002; Rosenlund H., 2012]. Также было установлено, что дефицит магния у детей с астмой чаще выявляется при тяжелом течении заболевания и связан с высокой частотой обострений и госпитализаций [Alamoudi O.S., 2000, 2001].

Попытки коррекции дефицита магния с оценкой его влияния на патогенетические механизмы развития и клиническое течение бронхиальной астмы предпринимались и ранее отечественными и зарубежными исследователями. В одном из экспериментальных исследований было показано влияние коррекции дефицита магния на снижение продукции цитокинов в иммунных клетках, участвующих в патогенезе аллергического воспаления [Wojciech Nowacki, 2009].

Эффективность назначения препаратов магния дополнительно к стандартной терапии обострений бронхиальной астмы у детей была продемонстрирована в большом количестве работ [Cheuk D.K., 2005; Rowe B.H., 2000; Silverman R.A., 2002; FitzGerald J. M., 2000; Gallegos-Solórzano M.C., 2010]. Внутривенная инфузия сульфата магния в дополнение к стандартной терапии тяжелого обострения у детей с бронхиальной астмой позволяла ожидать скорейшего купирования бронхоспазма, уменьшения клинических симптомов и частоты будущих госпитализаций, что было показано рядом авторов [Emelyanov A., 1999; Alamoudi O.S., 2000, 2001; Rowe B.H., 2000; Silverman R.A., 2002].

Оценке эффективности назначения препаратов магния пациентам вне периода обострения бронхиальной астмы посвящено гораздо меньше исследований. Они были выполнены на взрослой популяции [Fogarty A., 2003, 2006; Gontijo-Amaral C., 2006; Bede O., 2003], а полученные в них

результаты оказались противоречивыми. Это, возможно, было связано с назначением дополнительной магний-корректирующей терапии всем пациентам с астмой, без учета наличия у них исходного дефицита магния [Gontijo-Amaral С., 2007; Bede O., 2003].

Исследований, изучающих влияние коррекции дефицита магния на эффективность базисной терапии БА у детей, не проводилось.

В связи с этим, представленная диссертационная работа И.Н. Шишиморова, посвященная изучению распространенности дефицита магния в популяции детей с бронхиальной астмой, его влиянию на поддержание аллергического воспаления и сохранению неконтролируемого течения заболевания, а также использованию препаратов магния для коррекции его дефицита и оптимизации результатов базисной фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния с установлением наиболее экономически выгодных схем стартовой эмпирической терапии не позволяет сомневаться в ее актуальности.

Научная и практическая ценность диссертации

Значимость результатов представленной научно-исследовательской работы может быть оценена весьма высоко, так как она не только расширяет имеющиеся представления о влиянии дефицита магния на течение бронхиальной астмы, но и предлагает новый фенотип бронхиальной астмы у детей с разработкой персонафицированного подхода к фармакотерапии, что имеет непосредственный выход в практическое здравоохранение.

В исследовании И.Н. Шишиморова доказана важность выявления дефицита магния в эритроцитах у детей с бронхиальной астмой как возможного предиктора неэффективности базисной фармакотерапии и недостижения контролируемого течения заболевания.

Для восполнения магниевого дефицита у детей с бронхиальной астмой автор рекомендует использовать препарат МагнеВ6форте в суточной дозе 400 мг по ионизированному магнию в течение 1 месяца, доказывая, что результаты такой терапии сохраняются до 3-х месяцев. Указанная коррекция дефицита магния у детей с неконтролируемым течением бронхиальной астмы позволяет повысить эффективность базисной фармакотерапии бронхиальной астмы и способствует достижению непрерывного 12-ти недельного контроля заболевания у большего числа пациентов по сравнению с детьми, у которых этот дефицит сохраняется.

Важным аспектом для практического здравоохранения является и то, что автор работы оценил не только клиническую, но и экономическую рентабельность применяемых им новых методов диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей. Автором было выявлено, что использование

мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с дефицитом магния является экономически оправданным эффективным методом подбора базисной терапии при неконтролируемом течении бронхиальной астмы. Также И.Н. Шишиморовым было установлено, что дополнительное назначение препаратов магния к базисной терапии бронхиальной астмы у детей с неконтролируемым течением астмы почти двукратно снижает затраты на достижение одного случая течения заболевания без развития обострения в течение 6 месяцев. Кроме того, автор определил наиболее экономически эффективные схемы стартовой комбинированной базисной терапии для детей с неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне сохраняющегося дефицита магния и при его коррекции, что позволяет дать четкие рекомендации для практических врачей.

Результаты исследования внедрены в практическую работу педиатров, клинических фармакологов Волгоградского региона, а также аллергологов-иммунологов Волгоградского областного аллергологического центра.

Основные положения работы также используются в учебном процессе при проведении занятий с врачами-интернами и клиническими ординаторами кардиологами и терапевтами, студентами лечебного и педиатрического факультета на кафедре клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и включены в программы дополнительного профессионального образования в ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет".

Результаты исследования широко представлены на Российских и международных конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 43 печатных работы, 16 из них - в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Работа И.Н. Шишиморов является актуальной для практического здравоохранения в области клинической фармакологии, педиатрии, аллергологии.

Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической фармакологии

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология. Медицинские науки и областям исследования: п. 11 «Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и плацебо-контролируемых исследованиях», п. 17 «Фармако-экономические

исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств».

Шишиморовым И.Н. впервые в России оценена распространенность дефицита эритроцитарного магния у детей с БА.

Впервые выявлены наиболее значимые предикторы достижения контролируемого и неконтролируемого течения БА у детей с дефицитом магния.

Впервые установлены наиболее чувствительные предиктивные модели достижения контролируемого и неконтролируемого течения БА у детей с дефицитом магния.

Автором впервые установлена клиническая и экономическая эффективность мониторинга FeNO как метода подбора базисной терапии у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния.

Впервые установлена клиническая и экономическая эффективность базисной терапии БА у детей на фоне коррекции дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте.

Впервые выявлены наиболее экономически эффективные режимы стартовой базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Данные, представленные в диссертации, могут быть использованы в работе педиатрической, аллергологической, пульмонологической службы, деятельности клинических фармакологов, а также включены в материалы для обучения студентов медицинских высших учебных заведений и в методические рекомендации для практикующих врачей.

Результаты исследования позволяют рекомендовать использование предложенных автором методов: определение уровня эритроцитарного магния у детей с бронхиальной астмой для решения вопроса о восполнении дефицита, мониторинг уровня магния в эритроцитах каждые 6 месяцев у детей с неконтролируемым течением астмы и дефицитом тканевого магния в анамнезе, использование ежемесячного мониторинга FeNO у детей с неконтролируемой БА и сопутствующим дефицитом магния.

Коллективу кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России следует продолжить исследования, направленные на поиск новых фенотипов бронхиальной астмы у детей и взрослых.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шишиморова Ивана Николаевича на тему «Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности персонифицированной фармакотерапии бронхиальной астмы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы клинической фармакологии – оптимизации фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния, имеющей важное практическое значение, что соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология. Медицинские науки.

Отзыв обсужден на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол N 7 от 24 сентября 2015 года.

Доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой
клинической фармакологии и терапии
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Сычев Дмитрий Алексеевич

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 Телефон: +7 (499) 252-21-04
Факс: +7 (499) 254-98-05
e-mail: rmaro@rmaro.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Д.А. Сычева удостоверяю.

Ученый секретарь
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России

Савченко Людмила Михайловна