

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Шпигеля Александра Семеновича на диссертацию
Шишиморова Ивана Николаевича
«Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности
персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы»,
представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

Диссертация Шишиморова Ивана Николаевича посвящена изучению методов повышения эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) у детей. Неконтролируемое течение бронхиальной астмы на фоне регулярной базисной терапии сохраняется у 20-50% пациентов. Отсутствие контроля над симптомами обуславливает высокий риск развития обострений БА, что в свою очередь приводит к повышению затрат на лечение. Имеются исследования, в которых продемонстрирован эффект дополнительного назначения препаратов магния к стандартной терапии обострений БА у детей. Эффекты назначения препаратов магния у пациентов вне периода обострения изучены недостаточно и противоречивы. Научный интерес автора к изучению влияния коррекции сопутствующего дефицита магния у детей на эффективность терапии БА вполне оправдан и позволяет расширять возможности персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы с сопутствующим дефицитом магния.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Шишиморова Ивана Николаевича на тему «Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы», посвященная изучению предикторов неконтролируемого течения бронхиальной астмы и разработке персонализированных подходов к фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния, представляется актуальной как в научном, так и в практическом отношении.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов.

В научно-исследовательской работе Шишиморова И.Н. впервые в Российской Федерации, на примере Волгоградской области, вскрыты высокие показатели распространенности дефицита эритроцитарного магния у детей с БА. Показано, что (концентрация магния в эритроцитах

<1,65ммоль/л) выявлена, в г. Волгограде, у 38% детей с БА в возрасте от 2 до 18 лет. Диссертантом впервые определены наиболее значимые предикторы достижения контролируемого и неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния. При этом были установлены наиболее чувствительные предиктивные модели достижения контролируемого и неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния, что значительно расширяет возможности персонализированного подхода к ведению пациента. Автором впервые продемонстрирована клиническая и экономическая эффективность мониторинга Feno, как метода подбора базисной терапии у детей с бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния. На основании полученных данных диссертантом впервые разработаны экономически эффективные режимы стартовой базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния в условиях клинической практики.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование выполнено в объеме, отвечающим поставленным задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы данными анализа достаточного клинического и лабораторного материала, включающего результаты клинико-инструментального обследования. В работе использовался комплекс наиболее адекватных и соответствующих современным требованиям методов исследования. Результаты работы подвергнуты статистическому анализу, который свидетельствует об их достоверности. Полнота и глубина анализа собственного материала в достаточной мере обосновывают выводы, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

Полученные автором результаты позволили сформулировать практические рекомендации. Практические рекомендации, информативны и важны для практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация оформлена в традиционном стиле, изложена на 200 страницах. Написана научным языком, читается с интересом, демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и приложений.

Разделы работы сбалансированы по объему ее отдельных частей. В текст включены 34 таблицы, 39 рисунков. Список используемой литературы содержит достаточное количество источников (всего 293, из них 43 российских и 250 иностранных).

В первой главе, обзоре литературы, автор демонстрирует хорошие знания современного состояния изучаемой проблемы, приводит подробный анализ последних данных об эффективности существующего ступенчатого подхода к выбору терапии бронхиальной астмы у детей и возможных причинах отсутствия достижения контролируемого течения астмы. Рассматривает особенности мониторинга эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей с различными фенотипами данного заболевания. Обсуждает роль магния в патогенезе аллергического воспаления, влияние его дефицита на клиническое течение и эффективность базисной терапии бронхиальной астмы. Дает подробный анализ исследований посвященных применению препаратов магния у пациентов с бронхиальной астмой в период обострения и межприступный период.

Во второй главе приводится дизайн этапов исследования, характеристика клинического материала, используемого в исследовании. Подробно представлены методы оценки показателей функции внешнего дыхания, мониторинга выраженности аллергического воспаления и методы статистического анализа.

Третья глава посвящена изучению распространенности и влиянию дефицита магния у детей на клиническое течение заболевания, корреляцию концентрации эритроцитарного магния с клиническими проявлениями заболевания, инструментальными и лабораторными параметрами.

В четвертой главе представлены результаты сравнительного в параллельных группах, рандомизированного, открытого, 24-недельного исследования, в котором изучалось влияния дефицита магния на динамику аллергического воспаления и клиническую эффективность базисной фармакотерапии бронхиальной астмы у детей. Существенно, что мониторинг Fe_{NO} у пациентов с низким уровнем эритроцитарного магния способствовал более раннему пересмотру базисной терапии и скорейшему достижению ее оптимального объема для поддержания контроля БА.

Пятая глава содержит результаты исследования, посвященного влиянию фармакологической коррекции дефицита магния на динамику аллергического воспаления и эффективность фармакотерапии БА у детей. На фоне коррекции исходного дефицита магния у пациентов с БА наблюдалось более выраженное и быстрое снижение активности аллергического

воспаления, которая оценивалась по динамике его маркеров в ходе исследования.

В шестой главе представлен фармакоэкономический анализ персонифицированной фармакотерапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния. Использование мониторинга Fe_{NO} для подбора оптимального объема базисной терапии у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния позволило уменьшить сумму общих затрат за 24 недели исследования более чем на 30% за счет уменьшения в структуре затрат доли расходов на госпитализацию и симптоматическую терапию БА. Пациенты, у которых подбор базисной терапии проводился при помощи мониторинга Fe_{NO} , имели более низкую стоимость 1 бессимптомного дня, 1 контролируемого течения БА через 12 и 24 недели, а также 1 случая течения БА без обострений в течение 24 недель.

У детей с дефицитом магния и неконтролируемой БА, требующей назначения 2 степени терапии по GINA, наиболее экономически эффективной оказалась стартовая комбинированная базисная терапия низкими дозами флутиказона дипропионата и монтелукаста в возрастной дозе.

В обсуждении результатов исследования (глава 7) дан детальный анализ полученных закономерностей и тенденций, проведено сопоставление собственных данных с материалами литературных источников.

Разделы диссертации написаны логично, каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением. Все поставленные автором задачи решены, полученные результаты явились основанием для положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Работа достаточно полно отражена в публикациях по теме диссертации, в том числе в журналах, включенных в перечень ВАК, а также неоднократно была представлена на научных конференциях. По теме диссертации опубликована 43 печатная работа, отражающая основные положения диссертации, 16 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Научная значимость результатов заключается в определении предикторов неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей, оптимизации терапии в условиях наличия или отсутствия дефицита эритроцитарного магния. Предложенный И.Н. Шишиморовым экономически эффективный режим стартовой базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния, легко внедрим в практику здравоохранения.

Практическая значимость результатов диссертационной работы, заключается в совершенствовании, оптимизации и персонализации фармакотерапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей с использованием методик определения дефицита эритроцитарного магния и мониторинга FeNO.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается возможностью их использования в практике амбулаторных и стационарных учреждений педиатрического, аллергологического и пульмонологического профиля, а также в материалах лекций и практических занятий медицинских высших учебных заведений на кафедрах клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии, педиатрии для дальнейших научных исследований в этой области.

Замечания по диссертационной работе

В качестве замечаний по диссертационной работе следует отметить некоторые стилистические неточности в тексте диссертации, не влияющие на общую положительную оценку диссертации.

В процессе анализа работы возникли следующие вопросы:

1. Какие приоритеты необходимо расставить для дальнейших исследований при изучении механизмов формирования дефицита магния при БА?
2. Каким Вам видится дизайн исследований для уточнения длительности и кратности курсов коррекции дефицита магния у пациентов с БА?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа И.Н. Шишиморова 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 исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной проблемы для научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология – разработка персонифицированных подходов к терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния.

По научной новизне, практической значимости, методологическому уровню выполненного исследования диссертация Шишиморова Ивана Николаевича «Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности персонифицированной фармакотерапии бронхиальной астмы» соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой доказательной

медицины и клинической фармакологии

ГБОУ ВПО «Самарский государственный

медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук

по специальности 14.00.05 – внутренние болезни

профессор

Шпигель Александр Семёнович

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего профессионального образования

«Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

тел: (846) 332-16-34, 333-61-35

E-mail: info@samsmu.ru

<http://www.samsmu.ru/>

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Юрина Ю.О., Шпигель А.С. Оценка эффективности оптимизации фармакотерапии бронхиальной астмы, артериальной гипертонии, язвенной болезни в ОАО «АВТОВАЗ» за период 2006–2009 гг. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. Волгоград. 2010. № 3 (35). С. 70–72.
2. Юрина Ю.О., Шпигель А.С. Количественная оценка эффективности оптимизации фармакотерапии бронхиальной астмы, артериальной гипертонии, язвенной болезни в ОАО «АВТОВАЗ» // Клиническая фармакология и терапия. Казань. 2010. № 6. С. 227–229.
3. Юрина Ю.О., Шпигель А.С. Сравнительная оценка эффективности внедрения стандарта фармакотерапии бронхиальной астмы на ОАО «АВТОВАЗ» за период 2006 – 2008 гг. // Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции «Тольяттинская осень 2009: Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара». Тольятти. 2009. С.311 – 312.
4. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина - ведущий инструмент современного образования в здравоохранении и фармации. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. И.Л. Давыдкина, Ю.В. Щукина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – С. 688.: ил.