

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доцента кафедры клинической фармакологии
ГБОУ ВПО «Смоленского государственного медицинского университета»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктора медицинских наук, доцента кафедры клинической фармакологии
Жарковой Людмилы Павловны на диссертационную работу
Шишиморова Ивана Николаевича
«Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности
персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы»,
представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.02
при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы диссертации

Своевременность и актуальность проведенной научно-исследовательской работы не вызывает сомнений. Повышение эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) на сегодняшний день остается актуальной задачей для ученых и клиницистов всего мира. Однако, несмотря на постоянное совершенствование рекомендаций по диагностике и лечению БА, добиться целей терапии удается далеко не всегда. Сегодня регулярный прием базисной терапии не позволяет контролировать течение заболевания, так как, по данным разных авторов, у 20-50% пациентов сохраняется высокий процент неконтролируемого течения БА, что приводит к значительному увеличению финансовых затрат на лечение. Низкая эффективность существующих подходов к выбору фармакотерапии бронхиальной астмы объясняется большинством исследователей гетерогенностью данного заболевания.

В лечении БА в основном используют ступенчатый алгоритм подбора базисной терапии, который не учитывает индивидуальные фенотипические особенности клиники и патогенеза у пациентов с бронхиальной астмой. Однако в рекомендациях GINA 2015 года подчеркивается необходимость проведения дополнительных исследований по изучению особенностей патогенеза и разработке персонализированных подходов терапии БА у пациентов с различными фенотипами данного заболевания.

Наиболее хорошо изученным и широко распространенным у детей является фенотип «аллергическая астма», который манифестирует в детском возрасте, характеризуется эозинофильным воспалением и более высокой эффективностью глюкокортикостероидов. По мнению ряда исследователей добиться контролируемого течения БА у многих пациентов с данным фенотипом не удастся из-за наличия у них дополнительных модифицируемых факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние на эффективность базисной фармакотерапии.

Одним из возможных патогенетических механизмов развития бронхиальной астмы является дефицит магния. Зарубежными и отечественными исследованиями доказано, что дефицит магния у здоровых детей связан с более низкими показателями функции внешнего дыхания и высоким риском заболевания БА в будущем. У детей с БА дефицит магния связан с тяжестью заболевания и высокой частотой обострений и госпитализаций. В то же время, низкое содержание магния в эритроцитах пациентов с БА коррелируется с

уровнем бронхиальной гиперреактивности за счет снижения продукции цитокинов в иммунных клетках, участвующих в патогенезе аллергического воспаления.

При этом исследований, посвященных изучению влияния коррекции сопутствующего дефицита магния у детей на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы в настоящее время нет.

С учетом вышеизложенного тему диссертационной работы Шишиморова Ивана Николаевича, которая посвящена проблеме совершенствования базисной терапии неконтролируемой БА у детей, следует признать актуальной.

Структура и общая характеристика диссертационной работы

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 200 страницах машинописного текста, работа грамотно иллюстрирована, оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 293 источника, в том числе 43 отечественных и 250 зарубежных источников.

Знакомство с обзором литературы позволяет сделать вывод о хорошем знании автором изучаемой проблемы. Соискателем тщательно проанализированы литературные данные отечественных и зарубежных авторов по современному состоянию проблемы высокой патогенетической гетерогенности бронхиальной астмы у детей, выполнен подробный анализ причин низкой эффективности фармакотерапии данного заболевания. Диссертантом излагаются современные взгляды на возможные пути персонализации терапии у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы. Подробно рассматривается вопрос о роли дефицита ионов магния в патогенезе бронхиальной астмы. Приводится тщательный анализ крупных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности использования магний содержащих препаратов у пациентов с бронхиальной астмой, и с учетом этого, квалифицированно обоснована актуальность проблемы и необходимость её решения, адекватно сформулированы цель и задачи.

В главе материалы и методы четко представлены: дизайн проведенных исследований, критерии включения и исключения на каждом этапе. Подробно описаны клинические, лабораторные и функциональные методы, использованные диссертантом для оценки эффективности сравниваемых фармакотерапевтических режимов.

В главах, отражающих результаты собственных исследований (3-6), автор подробно излагает результаты изучения распространенности дефицита магния и его влияние на клиническое течение бронхиальной астмы у детей. Определяет связь между уровнем магния в эритроцитах, частотой приступов, кратностью использования симптоматической терапии, выраженностью аллергического воспаления и показателями функции внешнего дыхания. Представлены результаты исследования о возможности использования мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе для оценки эффективности базисной терапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния. Данный этап диссертационного исследования Шишиморова И.Н. был выполнен в дизайне открытого рандомизированного сравнительного 24-недельного исследования в параллельных группах, включающем 72 ребенка с БА, отвечающим критериям включения.

Кроме того, диссертантом представлены результаты проспективного открытого рандомизированного сравнительного 24-недельного исследования в параллельных группах (75 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет) по изучению влияния фармакологической коррекции дефицита магния на динамику аллергического воспаления

и эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей. Автором было доказано, что коррекция дефицита эритроцитарного магния у детей с неконтролируемой БА приводит к повышению концентрации магния в эритроцитах и достижению непрерывного 12-ти недельного контролируемого течения заболевания у большинства пациентов.

При проведении фармакоэкономической оценки изученных подходов терапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния, Шишиморовым И.Н. установлена клиническая и экономическая эффективность базисной терапии БА у детей на фоне коррекции дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте. В ходе исследования выявлены наиболее экономически эффективные режимы стартовой базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.

Диссертация выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным целям и задачам. Диссертация содержит большой по объему фактический материал, который позволил провести развернутый статистический анализ, базирующийся на современных методиках. Разделы диссертации написаны в логической последовательности, отражают анализ проведенных исследований, и завершаются обоснованным заключением.

Все поставленные задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Шишиморова И.Н. заключается в оценке распространенности дефицита эритроцитарного магния у детей с бронхиальной астмой в Российской Федерации. Впервые выявлены наиболее значимые предикторы достижения контролируемого и неконтролируемого течения заболевания у детей с дефицитом магния. Установлены наиболее чувствительные предиктивные модели достижения контролируемого и неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния.

Несомненным принципиально новым подходом к решению проблемы изучения дефицита магния при аллергическом воспалении у детей является оценка клинической и экономической эффективности мониторинга FeNO как метода подбора базисной терапии у детей с бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния.

К числу наиболее существенных результатов диссертации следует отнести то, что в диссертационной работе Шишиморова И.Н. впервые определены наиболее экономически эффективные режимы стартовой базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.

Логичным этапом проведенной научно-исследовательской работы является оценка диссертантом клинической и экономической эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Обоснованность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным объемом материалов исследования, высоким методологическим уровнем исследований, и использованием современных методов исследования.

Достоверность результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений (358 пациентов), формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Основные положения работы апробированы на конференциях и семинарах, а также представлены в опубликованных работах.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Диссертация Шишиморова И.Н. выполнена в соответствии с планом научных работ Волгоградского государственного медицинского университета и имеет большое теоретическое и практическое значение.

Научная значимость результатов заключается в разработке персонифицированных подходов к терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния на основании полученных данных о взаимосвязи дефицита тканевого магния и выраженности аллергического воспаления.

Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается во внедрении их в практическую работу педиатров и врачей аллергологов-иммунологов Волгоградского областного аллергологического центра, включении результатов исследования в программы дополнительного профессионального образования в ряде медицинских ВУЗов и НИИ Российской Федерации.

Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии; отсутствия внутренней противоречивости результатов.

Замечания и вопросы по диссертационной работе в целом

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе не.

Тем не менее, при прочтении работы возникли следующие вопросы:

1. Какова доступность и стоимость определения эритроцитарного содержания магния для практического здравоохранения?
2. Перспективы внедрения рекомендаций по применению препарата МагнияВ6 форте в педиатрической практике у детей с бронхиальной астмой в Российской Федерации?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют главные теоретические и практические результаты диссертации.

Общая характеристика диссертационной работы

В целом, представленная диссертация выполнена на высоком научно-практическом уровне и представляет собой законченную научно-квалификационную работу, связанную с изучением роли дефицита магния при аллергическом воспалении у детей и возможностей персонифицированной фармакотерапии бронхиальной астмы у данной категории пациентов.

Результаты диссертационной работы, выносимые на защиту, прошли апробацию на 23 научно-практических конференциях и опубликованы в 43 печатных работах, в том числе 16 статей - в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

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 решение актуальной научной проблемы - изучение роли дефицита магния в патогенезе бронхиальной астмы у детей и влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии данного заболевания, определение наиболее экономически эффективных режимов стартовой базисной терапии у детей с неконтролируемой atopической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования диссертация Шишиморова Ивана Николаевича «Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности персонифицированной фармакотерапии бронхиальной астмы» соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук в соответствии с пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология,
доцент кафедры клинической фармакологии
ГБОУ ВПО «Смоленский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

Жаркова Людмила Павловна

214019, Россия, Смоленская область, г. Смоленск, улица Крупской, дом 28

Тел. 8 (4812) 55-02-75; факс: 8(4812) 52-01-51; e-mail: adm@smolgmu.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. Применение антиинфекционных препаратов у детей. В книге: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии /Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск МАКМАХ, 2007. – С.410-419.
2. Распространенность применения “unlicensed” и “off label” лекарственных средств в педиатрической практике г. Смоленска /С.А. Рачина, А.С., Белохвостова, Л.П. Жаркова, Л.В. Коновалова // Педиатрическая фармакология. 2010,7(4):56-60.
3. Бронхиальная астма у детей и подростков (учебно-методическое пособие). – Смоленск, 2010. – 102 с. Соавторы: Геппе Н.А., Козлова Л.В., Нивикова О.Б., Олейникова В.М., Бекезин В.В., Цветная И.Н. [УМО].
4. Эффективность азитромицина и цефиксима в терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей /Смолянкин Н.Н., Грекова А.И., Жаркова Л.П. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014;16(3): 202-11.
5. Обоснование выбора препарата железа для лечения железодефицитных состояний в педиатрии // Фарматека, 2015; 1 (294): 16-22.