

«Утверждаю»

проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Минздрава России

д.м.н., профессор  А.В. Будневский

« 22 » февраля 2022г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Потаповой Натальи Леонидовны на тему «Клинико-патогенетическая характеристика и оптимизация терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.29 – пульмонология (медицинские науки)

#### **Актуальность темы диссертационной работы**

Тенденция роста распространенности бронхиальной астмы (БА) сохраняется по всему миру, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологических наблюдений. Согласно отчету Глобальной сети астмы (Global Astma Network, GAN) в настоящее время около 334 млн. человек страдают бронхиальной астмой, 14 % из них дети. Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой чаще имеют неконтролируемое течение заболевания, отличаются высокой частотой госпитализаций по поводу обострения, летальных исходов и значительными экономическими затратами, выделяемыми на

терапию. Исследования современной медицины демонстрируют участие ростовых факторов, витамина Д в определении тяжести астматических проявлений, предполагая определенный вклад в формирование клинического фенотипа и прогноз заболевания.

В данном контексте актуальным представляется изучение предикторов тяжелого течения бронхиальной астмы в детском возрасте с позиций учета факторов ремоделирования бронхов и молекулярно-генетической детерминанты исследуемых показателей. Несмотря на имеющиеся в литературе сведения о ростовых факторах уточнение наибольшей значимости в определении вентиляционных нарушений остается предметом активных обсуждений. В связи с этим статистический подход определения диагностической информативности дополняет сравнительную характеристику вовлеченности ростовых факторов в процесс перестройки экстрацеллюлярного матрикса.

Несомненно, важным представляется определение факторной нагрузки, влияющей на эволюцию более легких форм в тяжелое течение заболевания, а также перспективность использования статистической логит - модели, позволяющей прогнозировать риск тяжелого течения астмы с учетом доступных анамнестических данных. Доказанная клиническая эффективность использования нетеплового электромагнитного излучения в долгосрочном режиме расширяет возможности дополнения базисной терапии на амбулаторном этапе.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Потаповой Натальи Леонидовны не вызывает сомнений и имеет важное научное и практическое значение.

### **Связь выполненной работы с планом научных исследований**

Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом научно – исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения

Российской Федерации. Тема диссертации, цели и задачи соответствуют современным направлениям медицинской науки и практики. Исследование проведено с разрешения Локального этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол №1 от 28.09.2009 г.).

### **Новизна исследования и наиболее существенные научные результаты**

Результаты, полученные Потаповой Н.Л. в ходе исследовательской работы, обладают необходимой степенью научной новизны.

Впервые автором проведен комплексный статистический подход к изучению факторов риска тяжелой бронхиальной астмы у детей. Разработана прогностическая модель с высокой предсказательной информативностью, в которой продемонстрировано существенное влияние принадлежности к женскому полу, ранней манифестации заболевания, пассивного курения, частых респираторных инфекций и длительности болезни на вероятность развития тяжелой БА.

В ходе диссертационной работы определена значимость эндотелиального фактора роста, трансформирующего фактора роста  $\beta$  и витамина Д в ассоциации со стажем, дебютом заболевания, а также степенью тяжести и контроля БА. Автором оценена диагностическая информативность эндотелиального фактора роста, трансформирующего фактора роста  $\beta$  и витамина Д в качестве предикторов тяжелой астмы, участвующих в перестройке стенки бронха при хроническом аллергическом воспалении. Показана взаимосвязь между исследуемыми факторами и вовлечением в патологический процесс малых дыхательных путей. Соискателем впервые описана ассоциация носительства генотипа -63980AA гена *VDR* с риском формирования тяжелой БА у детей.

Проведена оценка клинической эффективности терапии электромагнитным излучением нетепловой интенсивности на симптомы бронхиальной астмы, показатели бронхиальной проходимости и уровень контроля заболевания. Впервые приведены данные сравнительного анализа

факторной нагрузки в характеристике легкой и тяжелой БА методом главных компонент.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов**

Установленные на основании расчета отношения шансов анамнестические, клинические, функциональные и лабораторные особенности тяжелой бронхиальной астмы позволяют выделить группу высокого риска тяжелого течения заболевания для своевременной коррекции базисной терапии, мер неспецифической и специфической профилактики.

Диссертантом выявлены патогенетические особенности ростовых факторов и витамина Д в ассоциации со степенью тяжести, контролем и клиническими проявлениями бронхиальной астмы.

Результаты молекулярно-генетического исследования демонстрируют взаимосвязь экспрессии генов *TGFBI*, *VEGF-A* с некоторыми показателями легочной вентиляции, уровнем общего сывороточного иммуноглобулина Е и длительностью заболевания. Также показано повышение риска развития тяжелой астмы у лиц – носителей генотипа *-63980AA* гена рецептора витамина Д в 2,31 раза (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44;  $\chi^2=6,4$ ,  $p=0,04$ ). Установленная взаимосвязь позволяет рассматривать данные полиморфизмы как дополнительные критерии, характеризующие тяжесть БА.

Совокупный анализ данных в сочетании с методом логистической регрессии позволил разработать способ прогнозирования тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Доказанная клиническая эффективность микроволнового излучения в комбинации с базисной терапией обосновывает рекомендацию данного вида немедикаментозной терапии в качестве дополнительного метода для пациентов с недостаточным контролем симптомов заболевания.

Полученные при анализе методом главных компонент показатели факторной нагрузки при легкой и тяжелой степени бронхиальной астмы делают

обоснованным мониторинг уровня витамина Д, показателей физического развития и легочной вентиляции у детей с частыми острыми респираторными инфекциями, что позволит снизить риск прогрессирования БА.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные научные положения и выводы, полученные Потаповой Н.Л., могут быть использованы в лекциях и практических занятиях на кафедрах педиатрического профиля для студентов медицинских вузов.

Результаты, включающие сведения о факторах, существенно повышающих риск формирования бронхиальной астмы тяжелой степени тяжести, внедрены в лечебный процесс отделения пульмонологии Краевой детской клинической больницы Забайкальского края, а также используются в медицинских учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению. Полученные данные могут быть использованы при составлении клинических рекомендаций по бронхиальной астме у детей. Применение комбинации базисной терапии с микроволновым воздействием может быть использовано в практических рекомендациях для пациентов с недостаточным уровнем контроля симптомов БА.

Продемонстрированная высокая диагностическая информативность эндотелиального фактора роста сосудов при тяжелой бронхиальной астме может быть учтена при планировании дальнейших научных исследований, посвященных вопросам перестройки стенки дыхательных путей при хроническом аллергическом воспалении тканей.

Основные результаты диссертации базируются на большей выборке обследованных пациентов и данных современной инструментально-лабораторной диагностики, что позволило разработать компьютерную программу для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей.

Соискателем сформулирована система практических рекомендаций, где представлены конкретные предложения по учету детей с анамнестическими факторами риска тяжелого течения данного заболевания, целесообразностью определения ростовых факторов, уровня витамина Д, фактора роста эндотелия сосудов, что имеет существенное значение для «Педиатрии», «Пульмонологии», «Клинической лабораторной диагностики».

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов**

Достоверность полученных диссертантом результатов подтверждается дизайном исследования, определением достаточного объема выборки, методами многомерного статистического анализа, графического представления прогностической модели и диагностической информативности изучаемых показателей.

При инициации научной работы соблюдены этические принципы, на каждом этапе получено добровольное информированное согласие на исследование. Диагноз установлен на основании диагностических критериев ведущих согласительных документов (GINA, 2014-2016), при анализе материала учтены рекомендации руководства «Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adult patients» (2019-2021). Лабораторное обследование проведено в условиях лаборатории НИИ молекулярной медицины и лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Полученные данные автором тщательно проанализированы, выводы и практические рекомендации сформулированы четко, вытекают из результатов работы, имеют несомненное научно-практическое значение.

В ходе диссертационного исследования проведено обследование 335 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет. По результатам научной работы опубликовано 40 научных работ, 20 из них в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ (шесть из них в

журналах международной базы цитирования Scopus). Получено свидетельство регистрации программы ЭВМ №2021618982 «Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей».

Тематика опубликованных работ в достаточной мере отражает содержание диссертации. Основные положения исследования доложены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Диссертационная работа Потаповой Н.Л. является научно обоснованной, достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

### **Личный вклад автора**

Диссертационное исследование Потаповой Н.Л. является самостоятельным, законченным научным трудом. Автором подробно описаны все принципы формирования исследования и разделы работы, что позволяет судить о личном вкладе на этапе планирования, подбора пациентов, формировании групп исследования, клиническом и лабораторном обследовании, проспективном этапе мониторинга эффективности немедикаментозной терапии. Полученные результаты подробно описаны, проанализированы автором, приведены суждения, связь с данными современной научной медицинской литературы, формулирование выводов и практических рекомендаций, логично связанных с целью и задачами исследования.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Потаповой Н.Л. соответствует специальности 3.1.29 – пульмонология. Работа выполнена в традиционном стиле, четко структурирована, изложена понятно и логично. Описание исследования представлено на 282 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам. Содержание состоит из введения, обзора научной литературы, главы

«Материалы и методы», 4 глав собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 66 таблицами, 40 рисунками.

Введение включает представление актуальности проблемы и нерешенные вопросы прогнозирования тяжелой бронхиальной астмы в детском возрасте. Также во введении сформулирована цель данного исследования, определены задачи, способствующие реализации цели. Далее озвучена научная новизна, практическая и теоретическая значимость результатов исследования, вынесены основные положения для научной защиты, выводы и практические рекомендации.

В главе «Обзор литературы» изложены современные данные, касающиеся области диссертационного исследования. Достоинством главы является подробный анализ научных результатов отечественных и зарубежных исследователей, что раскрывает способность диссертанта к глубокому изучению проблемы, обобщению и систематизации научных публикаций и полностью характеризует суть рассматриваемой проблемы.

Следующая глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн, принцип планирования отдельных этапов исследования, рандомизацию пациентов, характеристики включения и исключения для групп участников, общую клиническую характеристику обследованных индивидуумов, методы лабораторного и молекулярно-генетического обследования, а также статистические подходы к анализу.

Представление собственных результатов исследования начинается с подробного освещения анамнестических, клинических и данных дополнительного обследования пациентов. Подход диссертанта к оценке показателей легочной вентиляции, выполненный с использованием различных методов позволяет получить полноценное представление о вентиляционном дисбалансе детей с тяжелой бронхиальной астмой дошкольного возраста. Обозначены терапевтические подходы с анализом объема и эффективности базисной терапии.

Глава «Биохимическая и генетическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» включает результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов факторов роста и витамина Д, а также характеристику их уровня в связи с различными особенностями заболевания.

Четвертая глава представляет подробный анализ влияния препаратов базисной терапии в сочетании с электромагнитным излучением на симптомы БА, приводятся сравнительные данные, полученные в результате проспективного наблюдения в течение 12 месяцев.

Результирующая глава содержит данные об оценке факторной нагрузки в характеристике заболевания, данные освещают сравнительный вклад различных показателей при легком и тяжелом течении БА.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор демонстрирует целостный и компетентный подход в рамках анализа и сравнения полученных данных с литературными сведениями. Изложение материалов во всех разделах диссертационной работы последовательное, логичное, подводит к выводам и практическим рекомендациям диссертации.

Список проработанной литературы содержит 438 источников, из них 201 отечественных и 237 зарубежных авторов, преимущественно последних 5 лет.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации структурирован, адаптирован для наиболее полного отражения основных результатов исследования, представления научных положений и выводов, включает список опубликованных авторами печатных работ.

#### **Вопросы и замечания к работе**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию представленной диссертационной работы нет. Следует отметить наличие некоторых стилистических ошибок в тексте, которые не снижают общей ценности диссертационной работы. Вместе с тем в ходе обсуждения

диссертационной работы хотелось бы уточнить целесообразность проведения обзорной рентгенографии всем детям с бронхиальной астмой.

Хотелось бы, что бы вывод №6 был более развернутым и отражал конкретные полученные результаты.

### **Заключение**

Диссертация Потаповой Натальи Леонидовны на тему «Клинико-патогенетическая характеристика и оптимизация терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29 – пульмонология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема пульмонологии по установлению предикторов и прогнозированию тяжелого течения бронхиальной астмы, клинико-патогенетических особенностей с учетом молекулярно-генетических взаимоотношений и оптимизации терапии бронхиальной астмы, что в совокупности можно квалифицировать как научное достижение, имеющее теоретическое и практическое значение для пульмонологии. В работе решена актуальная научная проблема пульмонологии, когда на основе комплексного изучения факторов риска, клинических и патогенетических особенностей разработаны прогностические критерии с оценкой эффективности комплексной терапии, тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденной постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842(в редакции постановления Правительства РФ №1168 от 01.10.2018 г), предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Потапова Наталья Леонидовна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29 – пульмонология.

Отзыв на диссертационную работу Потаповой Натальи Леонидовны «Клинико-патогенетическая характеристика и оптимизация терапии тяжелой

бронхиальной астмы у детей» обсужден и одобрен на заседании кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко по МЗ (14 февраля 2022, протокол № 6).

Профессор кафедры пропедевтики детских  
болезней и поликлинической педиатрии  
Федерального государственного бюджетного  
Образовательного учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский  
Университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

 Почивалов

Александр Владимирович

Подпись д.м.н., профессора Почивалова Александра  
Владимировича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко  
Минздрава России  
Д.м.н. профессор

 Титова Лилия Александровна

Федеральное государственное бюджетное  
Образовательное учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский  
Университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)  
304036, г. Воронеж, ул. Студенческая 10  
Тел. +7(473)259-38-05  
E-mail: mail@vrngmu.ru; vrngmu.ru