

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Трофименко Ирины Николаевны, заведующей кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Потаповой Натальи Леонидовны «Клинико-патогенетическая характеристика и оптимизация терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей», представленную к защите в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 99.0.062.02 (Д 999.199.02) при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.29 – пульмонология (медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертации**

Бронхиальная астма является самой частой хронической бронхологичной патологией в детском возрасте. Данные о распространенности тяжелых форм заболевания варьируют от 5 до 10% в разных странах мира, при этом актуальной проблемой остается частичный контроль и прогрессирование заболевания на фоне традиционной базисной терапии.

Неоднородность клинических проявлений обусловлена множеством патогенетических механизмов, вовлеченных в процесс формирования хронического аллергического воспаления. Прогноз и тяжесть течения заболевания обусловлены степенью ремоделирования бронхов.

Реструктуризация внеклеточного матрикса регулируется различными цитокинами и зависит не только от тяжести течения бронхиальной астмы, но и других эндогенных факторов. В числе возможных индикаторов, определяющих вентиляционный дисбаланс при бронхиальной астме, в настоящее время широко рассматриваются ростовые факторы и витамин Д. Определение их диагностической и прогностической ценности является актуальным для разработки мер предупреждения прогрессирования и достижения полного контроля над заболеванием.

Вышесказанное позволяет отметить актуальность, научную и практическую значимость диссертационной работы Потаповой Н.Л.

### **Научная новизна основных выводов и результатов**

Автором впервые представлен комплексный подход к выделению значимых факторов риска, вносящих максимальный вклад в тяжесть течения бронхиальной астмы. Сформированная на базе статистического анализа логистическая модель прогноза тяжелого течения заболевания включает данные анамнеза, что определяет ее доступность и простоту использования как в научных, так и практических целях.

Впервые проведен детальный анализ концентрации трансформирующего фактора роста  $\beta$ , эндотелиального фактора роста сосудов и гидроксихолекальциферола во взаимосвязи с тяжестью симптомов, возрастом манифестации и длительностью заболевания, а также генетических предикторов, детерминирующих экспрессию вышеуказанных показателей. Представлена частота полиморфных вариантов генов  $TGF\beta1$ - $509C>T$ ,  $VEGF-A-634C>G$  и  $VDR-63980G>A$  при бронхиальной астме разной степени тяжести, подтверждена значимость носительства генотипа -  $63980AA$  гена  $VDR$  в увеличении риска тяжелой бронхиальной астмы в 2,31 раза ( $p=0,04$ ).

Автором впервые проведена сравнительная оценка диагностической значимости ростовых факторов и витамина Д в качестве предикторов

тяжелого течения болезни. Показан высокий уровень информативности эндотелиального фактора роста сосудов.

Также автором представлены результаты мониторинга пациентов на фоне стандартной базисной терапии в комбинации с нетепловым электромагнитным излучением, продемонстрировавшие безопасность и эффективность в пролонгированном режиме, что расширяет терапевтические возможности у данной группы пациентов.

### **Практическая ценность и значимость полученных автором результатов**

Результаты проведенного Потаповой Н.Л. диссертационного исследования обладают практической значимостью, а именно: установленная комбинация анамнестических факторов, повышающих вероятность тяжелой бронхиальной астмы, позволяет выделить группу пациентов высокого риска с целью контроля и своевременной коррекции терапии.

Полученная информация об изменении концентрации ростовых факторов и витамина Д расширяет представления о биомаркерах ремоделирования бронхиальной стенки. Установлено, что носители гомозиготного генотипа - 63980AA гена рецептора витамина Д имеют повышенный риск формирования тяжелой бронхиальной астмы, что позволяет рекомендовать персонализированный подход к терапии данной категории пациентов.

Представленные результаты клинической эффективности базисной терапии в сочетании с электромагнитным излучением позволяют дополнить традиционную терапию пациентов с тяжелой бронхиальной астмой микроволновой терапией в долгосрочном формате.

Характеризуя работу Потаповой Н.Л. в целом, следует отметить, что в ней решена важная проблема, имеющая существенное значение в науке и практическом здравоохранении.

Автором были предложены и успешно внедрены в работу пульмонологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая

больница» Забайкальского края, врачей – специалистов (пульмонолога, аллерголога – иммунолога) ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» методы прогнозирования развития тяжелой бронхиальной астмы. Теоретические аспекты исследования используются в учебном процессе кафедр педиатрии и поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. На базе полученных данных разработана компьютерная программа «Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2021618982).

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению работы**

Диссертационное исследование проведено с формированием общей выборки 335 пациентов, в молекулярно-генетическое исследование включено 154 больных бронхиальной астмой.

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле, стилистически грамотным языком. Результаты представлены четко, понятно, наглядно с использованием 66 таблиц и 40 рисунков. Общий объем диссертации 282 страницы, содержание включает введение, обзор научной литературы, материалы и методы исследования, 4 главы собственных результатов, обсуждение, заключение и выводы. Список литературы представлен достаточным количеством современных научно-исследовательских работ – 438 источников, из них 210 российский и 237 зарубежных авторов.

Введение диссертационного исследования включает актуальность изучаемой проблемы, степень ее разработанности отечественными и зарубежными исследователями. В данном разделе определена цель работы, сформулированы задачи, освещена научная новизна, теоретическая и

практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и соответствуют полученным автором результатам.

Обзор литературы представляет анализ современных данных о распространенности бронхиальной астмы, биомаркерах ремоделирования бронхиального дерева, экзогенных и эндогенных предикторах тяжелого течения астмы и актуальных подходах к терапии данного заболевания. Автором проанализированы итоги многоцентровых исследований, затронут ряд нерешенных проблем, касающихся индикаторов ремоделирования бронхов у детей. Использованы источники литературы преимущественно последних 5 лет, соответствуют рекомендуемым требованиям значимости.

Глава «Материалы и методы» включает дизайн исследования, подробно описаны используемые методы оценки клинического статуса пациентов, данные генетического, лабораторного и функционального обследования. Детально описаны критерии включения/невключения на каждом из этапов исследования. В данной главе подробно охарактеризованы методы статистической обработки материалов с использованием параметрических и непараметрических методов, генетического онлайн-калькулятора для определения частот и распределений полиморфизмов.

Третья глава «Клинико-анамнестическая характеристика детей, больных бронхиальной астмой» включает сравнительный анализ факторов риска, клинических и инструментальных данных при легком и тяжелом, контролируемом и неконтролируемом течении бронхиальной астмы, что в сочетании с расчетом отношения шансов и итоговым регрессионным анализом дает автору возможность разработать логистическую модель прогноза вероятности формирования тяжелой бронхиальной астмы у пациентов. Согласно полученным данным риск тяжелого течения астмы значимо выше у пациентов женского пола, проживающих с курящими членами семьи, имеющих проявления бронхобструктивного синдрома на фоне ОРИ в раннем возрасте.

В 4 главе «Биохимическая и генетическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» представлена информация о результатах молекулярно-генетического типирования полиморфных локусов генов TGF $\beta$ 1 (-509C>T), VEGF-A(-634C>G) и гидроксихолекальциферола (-63980G>A). Автором сделано заключение о наличии ассоциативной связи между носительством гомозиготного генотипа -63980AA гена рецептора витамина Д и риском тяжелого течения бронхиальной астмы. Указанное заключение подтверждается данными о более низких значениях ОФВ1 и раннем дебюте астматических симптомов у этой категории больных. Автором проанализированы особенности содержания ростовых факторов и витамина Д в зависимости от тяжести течения и стажа заболевания. Установлена обратная корреляция эндотелиального фактора сосудов с вентиляционным дисбалансом, что свидетельствует о значимости данного фактора в патогенезе хронического воспаления и реструктуризации бронхиальной стенки. Заключительное применение ROC – анализа доказывает значимость эндотелиального фактора роста сосудов в качестве биомаркера тяжелого течения астмы.

В пятой главе «Эффективность применения электромагнитного излучения в долговременном режиме у больных бронхиальной астмой» приведены данные о сравнительном мониторинге группы пациентов, получавших в течение 12 мес комбинацию стандартной базисной терапии и электромагнитного излучения нетепловой интенсивности и группы детей, получавших только препараты базисной терапии. Автором показан более быстрый и полный регресс ночных и дневных симптомов астмы, нормализация показателей пикфлюметрии.

Целостный подход к математическому анализу вклада отдельных факторов в тяжесть течения заболевания, основанный на сравнительной оценке 31 качественного признака при бронхиальной астме легкой и тяжелой степени, позволил установить, что по мере прогрессирования астмы существенное влияние в определении тяжести сохраняют вентиляционные

нарушения, возраст ребенка и выраженность хронического воспаления дыхательных путей.

В заключении автором приведено обсуждение полученных результатов в соответствии с имеющимися в научном мире фактами. Цель диссертационного исследования достигнута, выводы и заключения логичны, соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, весомы, полностью отражают представленный материал.

Результаты проделанной работы представлены на престижных научных конференциях. По теме диссертационной работы автор имеет 42 научные работы, из них 20 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ (6 из них в журналах международной базы цитирования Scopus); получено свидетельство регистрации программы ЭВМ: №2021618982 «Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей».

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

Автореферат хорошо структурирован, материал адаптирован, отражает содержание, основные положения и выводы диссертации. Структура и оформление диссертации и автореферата соответствуют предъявляемым требованиям.

### **Личный вклад автора**

Диссертационное исследование Потаповой Н.Л. представляет собой законченный научно-квалификационный труд. Личный вклад автора прослеживается на всех этапах написания диссертации: планирование дизайна, формирование групп, выбор методов исследования и статистической обработки данных, клиническое обследование и лечение пациентов, системный анализ литературных данных, описание полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций.

## **Замечания к работе и вопросы**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В ходе анализа диссертации возникли вопросы к диссертанту, уточняющего, дискуссионного характера:

- 1) В обзоре литературы указано, что повышенный уровень общего IgE ассоциируется с тяжелым течением астмы у детей. По результатам диссертационного исследования доля пациентов с уровнем IgE выше нормы была существенно больше среди пациентов с легкой астмой по сравнению с группой детей с тяжелой астмой. Как Вы объясните этот факт?
- 2) Вы констатируете среди особенностей течения тяжелой бронхиальной астмы снижение уровня сенсибилизации с утяжелением заболевания, при этом эозинофилия дыхательных путей нарастает с увеличением тяжести астмы, как Вы интерпретируете эти данные?
- 3) Оценивалась ли продолжительность сохранения положительного эффекта от электромагнитного излучения «Астер» после прекращения этого воздействия?

## **Заключение**

В целом, 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 содержится решение научной проблемы по изучению влияния факторов роста и гидроксихолекальциферола на тяжесть течения бронхиальной астмы с учетом молекулярно-генетических отношений, предложена оптимизация терапии бронхиальной астмы тяжелой степени. Работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утверженного правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (ред. от 11.09.21), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Потапова Наталья Леонидовна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29 – пульмонология.

Совместных работ с автором не имею. Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой клинической  
аллергологии и пульмонологии ИГМАПО,  
филиала ФГБОУ ДПО «Российская  
медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Министерства  
здравоохранения

Трофименко И.Н.



Подпись д.м.н., доц. И.Н. Трофименко заверяю:

Начальник отдела кадров ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России \_\_\_\_\_ Е.И. Преина



«02» марта 2022 г.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100. Тел.: 8(3952) 46-53-26  
E-mail: [irkmapo@irk.ru](mailto:irkmapo@irk.ru)