

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Романцовой Елены Борисовны, заведующей кафедрой детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Потаповой Натальи Леопидовны «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 (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических аллергических заболеваний, сложность контроля над которым связана со множеством патогенетических закономерностей, гетерогенностью фенотипов и ответ на терапию. Частота тяжелых форм БА составляет от 5 до 10%, однако высокие показатели неудовлетворительного контроля, инвалидизация детей с риском смертельного исхода в сочетании с высокими экономическими затратами на лечение обуславливают необходимость разработки комплексной профилактики прогрессирования заболевания и оптимизации терапии.

Механизмы, опосредующие ремоделирование дыхательных путей в детском возрасте, раскрыты не полностью и требуют глубокого, системного подхода с учетом особенностей генетического профиля, особенностей течения болезни и влияния экзогенных факторов. В связи с этим анализ вклада клинико-anamnestических данных в комплексе с полиморфизмом генов *TGFβ1*, *VEGF-A* и *VDR* и регуляцией экспрессии факторов роста и витамина Д представляет наибольший интерес в рамках исследования влияния на архитектуру бронхиальной стенки.

Диссертационная работа Н.Л. Потаповой посвящена проблеме поиска маркеров тяжелой бронхиальной астмы, прогнозирования ее течения и оптимизации терапии, что позволяет отметить потенциал использования результатов исследования в практической пульмонологии.

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

Научная новизна проведенного исследования заключается в том, что на основании углубленного многофакторного анализа впервые получены данные о том, что комбинация таких факторов как женский пол, пассивное курение, высокая частота респираторных заболеваний с симптомами обструкции в раннем возрасте с высокой прогностической информативностью прогнозирует увеличение риска тяжелой бронхиальной астмы с возрастом пациентов. Установлено вовлечение малых дыхательных путей при тяжелом течении заболевания.

В исследовании доказано участие полиморфного локуса *VDR-63980G>A* в развитии тяжелой бронхиальной астмы в раннем возрасте. Впервые определена диагностическая информативность трансформирующего фактора роста  $\beta$ , фактора роста эндотелия и гидроксиколекальциферола как биомаркеров бронхиальной астмы тяжелой степени. Установлено, что наибольшей диагностической значимостью в определении тяжести заболевания обладает эндотелиальный фактор роста сосудов - AUCROC 74,5 (95%-ный ДИ 63,3-85,8). Доказано, что повышение концентрации ростовых факторов и дефицит витамина Д ассоциировано с потерей контроля над симптомами астмы. Получены новые данные о факторной нагрузке отдельных компонент в тяжесть течения при легкой и тяжелой бронхиальной астме. Установлено, что в формирование тяжелой бронхиальной астмы существенный вклад вносят вентиляционный дисбаланс, дефицит витамина Д и IgA, возраст ребенка.

## Практическая ценность и значимость полученных автором результатов

Практическая ценность проведенного исследования заключается в разработке способа прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы с учетом данных анамнеза, что позволяет выделить группу пациентов с высокой степенью риска и организовать профилактическую работу с устранением управляемых неблагоприятных факторов.

Доказано, что повышение концентрации ростовых факторов и гидроксиколекальциферола, степень вентиляционных нарушений, тяжесть и уровень контроля бронхиальной астмы взаимосвязаны.

Совокупный подход к анализу молекулярно-генетического исследования доказал ассоциацию тяжелого течения бронхиальной астмы с носительством генотипа - 63980AA гена рецептора витамина Д.

Представленные результаты клинической эффективности и безопасности электромагнитного излучения позволяют рекомендовать применение микроволновой терапии в дополнение к базисной терапии в пролонгированном режиме.

Результатом исследования явилась разработка и внедрение в практическое здравоохранение компьютерной программы «Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2021618982).

Установленные автором факторы риска тяжелого течения бронхиальной астмы позволили определить комплекс профилактических мероприятий в работу отделения пульмонологии ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» Забайкальского края. Теоретические аспекты исследования успешно используются в учебном процессе кафедр педиатрического профиля ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

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

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач обследовано 335 пациентов, 112 из которых представлены группой больных с тяжелой бронхиальной астмой. Исследование полиморфных локусов факторов роста и витамина Д проведено у 154 пациентов и 116 относительно здоровых индивидуумов.

Диссертационная работа представлена грамотно, наглядно, в традиционном стиле. Анализ результатов построен на известных фактах в сравнении с современными и экспериментальными данными.

Полученная информация структурирована, для наглядности ряд данных представлен в виде 66 таблиц и 40 рисунков. Исследовательская работа представлена на 286 страницах машинописного текста. Содержание работы включает введение, литературный обзор, главу представления материалов и методов. Собственные результаты содержатся в 4 главах, итоговое сравнительное описание и анализ представлены в главах обсуждений, заключения и выводов. Список цитированной литературы охватывает 438 источников последних лет, в достаточном количестве включающих работы зарубежных (237 источников) и отечественных исследователей (201).

Во введении автор раскрывает степень разработанности исследования, обосновывает целесообразность проведения работы, ссылаясь на нерешенные вопросы роли ряда факторов в патогенезе ремоделирования дыхательных путей, носительства генетических полиморфизмов и возможностях оптимизации подхода к терапии тяжелой БА. Четко сформулированные задачи исследования определяют цель. В данном разделе представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Подробно представлены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор данных современных источников литературы включает обобщенные сведения о ранее проведенных многоцентровых исследованиях, Раскрывает основные подходы к значимости генетических и биологических маркеров в прогнозе течения бронхиальной астмы. В обзоре затронуты и нерешенные проблемы, требующие углубленного изучения, что позволяет сделать выводы о глубоком анализе материала диссертантом. Представленные источники литературы соответствуют рекомендуемым требованиям значимости.

Глава «Материалы и методы» включает подробную характеристику методологии исследования с указанием критериев включения/исключения в группы для каждого этапа работы; представлен общий дизайн, характеристика групп по возрастно-половому составу, данным дебюта и длительности заболевания. Приведено описание биохимических и молекулярно-генетического исследования. Подробно приведено описание этапа оценки эффективности немедикаментозной терапии с описанием критериев рандомизации, объема обследований в течение наблюдения. Приведены методы статистического анализа данных, каждый метод обоснован, указаны преимущества его использования. Статистическая обработка данных генетического исследования проведена с использованием онлайн – калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculator.php>).

В третьей главе представлены сравнительные данные анамнеза, клинических и инструментальных данных, описан характер вентиляционного паттерна при обследовании методом спирографии и компьютерной бронхофонографии. Автором произведен расчет отношения шансов, позволяющий установить зависимость тяжести заболевания от вида триггера, характера сенсibilизации, срока гестации, возраста дебюта и наличия бронхообструктивного синдрома в раннем возрасте. С целью уточнения прогностической информативности автором проведен ROC – анализ и построена логит – модель прогноза тяжелой астмы, предлагающая учитывать в качестве высоко прогностических признаков возраст ребенка на момент

исследования, возраст дебюта, неблагоприятные условия проживания (курение членов семьи), проявления обструкции бронхов на фоне ОРИ.

Четвертая глава представляет последовательное изучение концентрации трансформирующего фактора роста  $\beta$ , эндотелиального фактора роста сосудов и гидроксиколекальциферола в зависимости от тяжести, контроля БА, стажа заболевания, взаимосвязь данных показателей с показателями легочной вентиляции. В данной главе также представлена частота встречаемости и распределение генетических полиморфизмов генов  $TGF\beta 1$  (-509C>T),  $VEGF-A$ (-634C>G) и гидроксиколекальциферола (-63980G>A). Автором показано, что полиморфные варианты -509C>T гена  $TGF\beta 1$ , -634C>G гена  $VEGF-A$  не связаны с тяжестью астмы, а гомозиготный генотип-63980AA гена рецептора витамина Д повышает риск тяжелого течения бронхиальной астмы более, чем в 2 раза. Отсутствие референсных значений ростовых факторов при различных заболеваниях, в том числе аллергических – по литературным данным, явилось обоснованием определения границы диагностической значимости для исследуемых факторов. Автор установил, что с учетом высокой информативности в качестве биомаркера тяжелого течения БА с чувствительностью 81,2% целесообразно использовать значение эндотелиального фактора роста выше 59,2пг/мл.

В пятой главе «Эффективность применения электромагнитного излучения в долговременном режиме у больных бронхиальной астмой» представлены результаты наблюдения пациентов в течение 12 мес. применения базисной терапии совместно с микроволновым излучением. Мониторинг осуществлялся путем ежемесячного контроля клинического состояния, учета дневных и ночных симптомов заболевания, данных пикфлоуметрии и спирометрии. Представлены результаты, демонстрирующие более быстрое нивелирование симптомов БА, достижение полного контроля на фоне сочетанной терапии.

Большое количество обрабатываемых данных способно снижать чувствительность статистических методов за счет наличия взаимосвязей между разными признаками. Для исключения данного эффекта и уменьшения признакового пространства с целью выделения наиболее значимых факторов диссертантом использован метод главных компонент. Установлено, что наибольшей факторной нагрузкой обладают нарушения вентиляции, характер воспаления дыхательных путей, возраст и физическое развитие ребенка.

В заключении автором приведено обсуждение полученных результатов, сравнение с данными литературы. Цель исследования достигнута, выводы и заключения логичны, соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, полностью отражают представленный материал, практические рекомендации конкретны.

Результаты проделанной работы представлены на научных конференциях всероссийского и международного уровня. По теме диссертационной работы автор имеет 40 научных работ, 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, 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 исследовательской работы: планирование дизайна, выбор методов исследования и статистической обработки данных, формирование клинических групп, обследование пациентов, анализ литературных данных, описание полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций.

### **Вопросы**

1. На стр. 97 написано: «наибольший процент искусственного вскармливания у детей с тяжелой БА». Были ли статистически значимые различия при разных видах вскармливания и тяжестью БА? Была ли корреляция между видом вскармливания и началом заболевания?
2. На стр. 98: «Бронхиальная астма относится к заболеваниям, тесно связанным с психоэмоциональным состоянием больного» и продолжаете, говоря о «дефиците родительского внимания». Как вы его изучали?
3. Показатели гидроксивитамина Д в группе контроля несколько высоковаты для средних значений в регионе. Чем это может быть обусловлено?
4. Чем можно объяснить выраженное снижение уровня холекальциферола у пациентов с дебютом бронхиальной астмы старше 3 лет?

### **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 проблема установления предикторов формирования тяжелой бронхиальной

астмы у детей, их прогностическая и диагностическая значимость, возможность оптимизации терапии бронхиальной астмы тяжелого течения в амбулаторных и стационарных условиях. Работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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,  
профессор, заведующая кафедрой  
детских болезней Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования  
«Амурская государственная  
медицинская академия»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



Е.Б. Романцова

« 22 » апреля 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Романцовой Е.Б. заверяю:



*Наталья Леонидовна  
Потапова  
Савинова ИЕ*

« 22 » апреля 2022 г.

Почтовый адрес: 675006, Российская Федерация, Амурская область,  
г. Благовещенск, ул. Горького, 95  
Телефон: 8 (4162)319-009  
e-mail: [AmurSMA@AmurSMA.su](mailto:AmurSMA@AmurSMA.su)