

УТВЕРЖДАЮ

Ректор
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
канд. мед. наук

Илья Леонидович Плущенко

«30.09.2026» 2026 г.

№ 140-14/167
На _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Колосовой Натальи Георгиевны «Биомаркеры воспаления и метаболомный профиль пациента в оценке эффективности терапии и алгоритмах персонализированного подхода при бронхиальной астме у детей», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний дыхательных путей у детей и представляет собой значимую медико-социальную проблему современной педиатрии. Несмотря на совершенствование методов диагностики и расширение возможностей базисной и таргетной терапии, у значительной части пациентов детского возраста сохраняются неконтролируемое течение заболевания, рецидивирующие обострения, ограничение физической активности и снижение качества жизни.

Особенностью БА является клиническая и патогенетическая гетерогенность,

обусловленная взаимодействием генетических, иммунологических, метаболических и внешнесредовых факторов. В связи с этим традиционная оценка состояния пациента, основанная преимущественно на клинической симптоматике и показателях функции внешнего дыхания, не всегда позволяет своевременно определить активность воспалительного процесса, прогнозировать течение заболевания и индивидуальный ответ на проводимую терапию.

В последние годы особое внимание уделяется изучению биомаркеров воспаления, включая фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), эозинофилы периферической крови, общий и специфические иммуноглобулины Е, а также внедрению омиксных технологий в клиническую медицину. Одним из наиболее перспективных направлений является метаболомика, позволяющая выявлять изменения метаболических путей, связанные с активностью заболевания, воспалением, окислительным стрессом и ответом на лечение.

Особую актуальность проблема приобретает при тяжелой БА у детей, когда требуется индивидуализированный выбор генно-инженерной биологической терапии. Несмотря на доказанную эффективность современных биологических препаратов, вопросы объективной оценки ответа на лечение, прогноза его эффективности и выбора оптимальной таргетной терапии с учетом биологических особенностей конкретного пациента остаются недостаточно разработанными.

В этой связи диссертационная работа Колосовой Н. Г., посвященная изучению биомаркеров воспаления и метаболомного профиля пациента в оценке эффективности терапии и разработке алгоритмов персонализированного подхода при бронхиальной астме у детей, является актуальной и своевременной. Автором объединены клинические, функциональные, воспалительные и метаболические характеристики заболевания в единую систему персонализированного ведения ребенка с БА. Цель исследования сформулирована четко и заключается в разработке научно обоснованного персонализированного подхода к контролю БА у детей на основе комплексной оценки метаболомного профиля и биомаркеров воспаления, анализа эффективности современных методов терапии и создания клинических алгоритмов для оптимизации диагностики и лечения.

Связь работы с планом, соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Колосовой Н. Г. имеет тесную связь с одним из приоритетных направлений современной педиатрии – совершенствованием диагностики, профилактики и лечения хронических заболеваний у детей, а также развитием персонализированных подходов к ведению пациентов.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пункту 3 – «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности» и пункту 6 – «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов» направлений исследований.

Новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы определяется комплексным характером проведенного исследования и сочетанием традиционных клинико-лабораторных методов с современным метаболомным анализом.

Автором проведено крупномасштабное исследование клинико-анамнестических и фенотипических характеристик БА у 970 детей. Показана высокая частота наследственной отягощенности, раннего дебюта заболевания, определены особенности спектра сенсibilизации и факторы, ассоциированные с тяжестью и контролем заболевания.

Впервые установлен метаболомный профиль детей с БА различной степени тяжести и в различные периоды заболевания. Изучено более 100 показателей углеводного, белкового и жирового обмена, включая органические кислоты мочи, аминокислоты плазмы крови и показатели антиоксидантной защиты. Выявлены

характерные метаболические паттерны, связанные с активностью воспалительного процесса, тяжестью заболевания и ответом на терапию.

Представляют научный интерес данные об изменении метаболизма триптофана, нарушениях обмена аминокислот, органических кислот, липидов и показателей окислительного стресса. Особое значение имеет установленное сохранение отдельных метаболических изменений после клинического улучшения и нормализации функциональных показателей, что позволяет рассматривать метаболомный профиль как перспективный инструмент объективного мониторинга активности патологического процесса.

Значимым результатом является комплексная оценка FeNO как маркера эозинофильного воспаления и его взаимосвязи с тяжестью, контролем заболевания и проводимой терапией. При неконтролируемом течении БА повышение FeNO выявлено у 96 % детей, при контролируемом – у 4 %; установлено, что чувствительность повышенного FeNO для выявления неконтролируемого течения равняется 96 %, специфичность – 92 %.

В работе определены роли витамина D, показателей вариабельности сердечного ритма и других биологических характеристик, что расширило представления о многофакторной природе БА у детей.

Особое место в исследовании занимает оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии. Автором проведен анализ применения омализумаба, дупилумаба и меполизумаба у детей с тяжелой БА. Показано, что применение омализумаба сопровождается снижением частоты обострений на 67 % через 12 месяцев и на 84 % через 3 года терапии, а также снижением объема базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у 82 % пациентов. Через 52 недели контроль БА достигается у 98 % пациентов, получающих дупилумаб, и у 95 % пациентов, получающих меполизумаб. На фоне терапии снижается уровень FeNO, нормализуется количество эозинофилов периферической крови, улучшается функция внешнего дыхания, отсутствует потребность в неотложных госпитализациях.

Важным научным результатом является демонстрация различий эффективности отдельных вариантов биологической терапии в зависимости от

индивидуальных особенностей пациентов: более выраженный эффект дупилумаба у детей с сопутствующим атопическим дерматитом, меполизумаба – при выраженной эозинофилии. Данными результатами подтверждена обоснованность персонализированного выбора ГИБП при тяжелой БА у детей.

Новым направлением исследования стала разработка цифровых алгоритмов поддержки принятия врачебных решений. Разработано мобильное приложение, содержащее модули диагностики и персонализированного выбора терапии с учетом возраста ребенка, степени тяжести заболевания и современных рекомендаций. При тестировании с участием 87 специалистов продемонстрировано сокращение времени диагностики с 12,5 до 6,8 минуты, повышение точности определения степени тяжести с 64 до 89 % и соответствия терапии клиническим рекомендациям с 58 до 92 %.

Таким образом, научная новизна диссертационного исследования заключается не только в выявлении отдельных биологических и метаболических маркеров БА, но и в разработке принципиально нового комплексного подхода, предусматривающего их интеграцию с клиническими и функциональными характеристиками пациента для персонализации диагностики, мониторинга и терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенного диссертационного исследования имеют существенное теоретическое и практическое значение.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении и углублении представлений о метаболических механизмах патогенеза бронхиальной астмы у детей. Автором установлены взаимосвязи между выявленными особенностями метаболического профиля и клинико-лабораторными характеристиками заболевания, что способствует более глубокому пониманию патогенетической гетерогенности бронхиальной астмы и формирует научную основу для дальнейшего развития персонализированных подходов к ведению пациентов детского возраста.

Практическая значимость диссертационной работы подтверждается внедрением разработанных алгоритмов и практических рекомендаций в деятельность Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также использованием полученных результатов в образовательном процессе студентов по специальности «Лечебное дело» и при подготовке врачей-ординаторов по специальности «Педиатрия» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Предложенный автором комплексный подход к ранней диагностике, оценке контроля и динамическому мониторингу бронхиальной астмы, предусматривающий использование метаболомных маркеров, показателей FeNO и уровня витамина D, а также разработанная модель стратификации пациентов имеют практическое значение для совершенствования индивидуализированного выбора лечебной тактики, в том числе при решении вопроса о назначении генно-инженерной биологической терапии. Практическую ценность представляет также разработанное мобильное приложение для врачей, предназначенное для поддержки принятия клинических решений при диагностике, оценке степени тяжести и выборе терапевтической тактики у детей с бронхиальной астмой. Использование данного инструмента способствует повышению обоснованности принимаемых клинических решений, снижению риска диагностических ошибок и повышению соответствия проводимой терапии современным клиническим рекомендациям.

Таким образом, результаты диссертационного исследования имеют как теоретическую ценность для дальнейшего изучения патогенетических механизмов бронхиальной астмы у детей, так и непосредственную практическую значимость для совершенствования диагностики, мониторинга и персонализированного лечения данной категории пациентов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах выполнения диссертационной работы. Н. Г. Колосовой проведены анализ отечественной и

зарубежной литературы, формулировка задач и разработка дизайна исследования, отбор пациентов в соответствии с критериями включения, сбор клинического материала, анализ медицинской документации, формирование базы данных.

Автор лично принимала участие в обследовании и лечении пациентов, включая применение различных схем базисной терапии и современных генно-инженерных биологических препаратов, осуществляла сбор биологических образцов, проводила анализ и интерпретацию полученных данных.

Н. Г. Колосовой выполнены статистическая обработка, анализ и научное обобщение результатов исследования, проведен сравнительный анализ эффективности различных терапевтических подходов при тяжелой БА, разработана методология применения метаболомного анализа и алгоритмы персонализированного ведения пациентов.

Автор принимала непосредственное участие в разработке цифровых алгоритмов поддержки принятия клинических решений, апробации результатов исследования, подготовке публикаций и представлении результатов на российских и международных научных мероприятиях.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования автором опубликована 41 научная работа, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 6 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 22 иные публикации по результатам исследования, включая национальную программу, руководства для врачей, учебник и учебное пособие; 4 публикации в сборниках международных научных конференций.

Результаты работы также представлены в виде патента, свидетельства о государственной регистрации базы данных и свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 273 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и четырех приложений.

Работа иллюстрирована 43 таблицами и 43 рисунками. Список литературы включает 371 источник, из которых 260 представлены на иностранных языках. Структура диссертации соответствует поставленной цели и задачам исследования, а последовательность изложения материала обеспечивает внутреннее единство работы.

В первой главе представлен современный анализ эпидемиологии, патогенеза, фенотипических и эндотипических особенностей БА у детей, биологических и метаболических маркеров заболевания, роли респираторных инфекций, современных подходов к терапии и возможностей персонализированной медицины.

Во второй главе подробно представлены дизайн исследования, характеристика обследованных групп и применяемые методы клинической, лабораторной, функциональной и метаболомной диагностики.

В третьей главе представлены результаты изучения фенотипических и биологических маркеров БА, включая особенности сенсibilизации, роль витамина D, метаболомные изменения и показатели FeNO.

Четвертая глава посвящена персонализированному подходу к терапии и оценке эффективности ГИБП.

Пятая глава содержит результаты изучения особенностей течения респираторных инфекций, включая SARS-CoV-2, у детей с БА и возможных путей коррекции.

Шестая глава посвящена разработке цифровой системы поддержки клинических решений для персонализированного ведения детей с БА.

В седьмой главе представлена модель стратификации пациентов с БА на основе совокупности клинических, воспалительных и метаболомных

показателей. Такая структура логично соответствует последовательности решения поставленной научной задачи – от характеристики пациента и выявления биомаркеров к персонализации терапии и практическому внедрению полученных результатов.

Глава «Обсуждение и заключение» написаны доступным языком. Приводится сравнение полученных данных с рядом отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам, научно обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Рекомендации по использованию материалов диссертационного исследования в учебных целях

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Пульмонология», «Аллергология и иммунология».

В настоящее время основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по дисциплине «Педиатрия» по специальности 31.05.01 «Лечебное дело»

Работа написана стилистически грамотным научным языком. Научные положения, выводы и заключения вытекают из представленных автором экспериментальных данных и теоретических положений. Диссертантом четко сформулированы и профессионально грамотно решены все поставленные в диссертационной работе задачи, убедительно и достоверно изложены полученные результаты. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Однако при общей положительной оценке диссертационной работы, при ее рассмотрении возникли вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы в плане научной дискуссии:

1. Какие нежелательные явления генно-инженерных базисных препаратов зарегистрированы в изучаемой группе?
2. Наблюдала ли влияние генно-инженерных базисных препаратов на вариабельность сердечного ритма?
3. Каким может быть биомеханизм влияния витамина Д на тяжесть бронхиальной астмы?
4. Какие компоненты метаболома Вы считаете наиболее значимыми для прогнозирования обострений бронхиальной астмы?

Вместе с тем заданные вопросы не ставят под сомнение обоснованность положений, выносимых на защиту, и не снижают общее положительное впечатление о диссертации Колосовой Н. Г., представляющей собой завершённый научный труд, значимый для медицинской науки и практики.

Заключение

Диссертационная работа Колосовой Натальи Георгиевны на тему «Биомаркеры воспаления и метаболомный профиль пациента в оценке эффективности терапии и алгоритмах персонализированного подхода при бронхиальной астме у детей», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы имеющей существенное значение для современной педиатрии. В работе получены новые научные данные о клинико-биологических и метаболических особенностях бронхиальной астмы у детей, установлены взаимосвязи между биомаркерами воспаления, метаболомным профилем, тяжестью и контролем заболевания, проведена оценка эффективности современных вариантов генно-инженерной биологической терапии, разработаны алгоритмы персонализированного ведения пациентов и цифровая система поддержки принятия клинических решений.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры
поликлинической педиатрии и кафедры госпитальной терапии и медицинской
реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 15 сентября 2026 г.
протокол № 2.

Заведующий кафедрой
поликлинической педиатрии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Татьяна Николаевна Елкина

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии и медицинской реабилитации
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Любовь Анатольевна Шпагина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д.52.

Тел. 7(383)222-3204

e-mail: rector@ngmu.ru

Подписи д-ра мед. наук, профессора Елкиной Т. Н. и д-ра мед. наук, профессора Шпагиной Л. А. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, профессор

М. Ф. Осипенко

М. Ф. Осипенко