

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент

А.Д. Кулагин



16 » 05 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Сергеевой Галины Раисовны на тему: «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжёлой бронхиальной астмы» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.29. Пульмонология.

Актуальность избранной темы

Актуальность диссертационной работы Сергеевой Галины Раисовны определяется важностью проблемы лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Тяжелое течение астмы отмечается у 5-10% больных данной патологией, что требует использования высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с другими контролирующими препаратами, а часть пациентов имеет потребность в регулярном применении системных глюкокортикостероидов. Несмотря на проводимое лечение, у значительной доли пациентов с тяжелой бронхиальной астмой продолжают возникать тяжелые обострения, отмечается ускоренное снижение функции легких, значительно страдает качество жизни и имеется риск летального исхода. Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой представляют собой существенное бремя для здравоохранения и общества. В последние годы в лечении тяжелой бронхиальной астмы, контроля которой не удается достичь при назначении стандартной терапии, используются иммунобиологические

препараты, для назначения которых требуется знание эндотипов и фенотипов астмы у каждого конкретного больного. Вместе с тем, научных исследований, посвященных встречаемости различных фенотипов и эндотипов в популяции больных тяжелой астмой, а также их стабильности в реальной практике в Российской Федерации, недостаточно. Отсутствуют данные об эффективности и безопасности длительного использования препаратов генно-инженерной биологической терапии, а также сведения о течении тяжелой астмы после их отмены. Недостаточно данных о возможности и необходимости использования биологической терапии астмы в период COVID-19. Не представлены сведения о предикторах эффективности терапии у больных тяжелой астмой, в том числе имеющих различные коморбидные заболевания, включая хроническую обструктивную болезнь легких.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что диссертационная работа Сергеевой Г.Р., посвященная совершенствованию диагностики и ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на этапах до, во время и после применения препаратов генно-инженерной биологической терапии, является актуальной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России «Изучение механизмов развития и совершенствование методов лечения обструктивных болезней легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких)». Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 года, правилами клинической практики Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266.

Тема диссертационной работы рекомендована к выполнению и утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 10 от 25.10.2019 г.).

Диссертация соответствует отрасли народного хозяйства 91500 – здравоохранение. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертация Сергеевой Галины Раисовны является первым в России обобщающим научным исследованием, посвященным вопросам встречаемости и стабильности фенотипов и эндотипов тяжелой бронхиальной астмы, а также вопросам эффективности различных вариантов лечения этого заболевания, включая как стандартную, так генно-инженерную биологическую терапию. Впервые на значительном количестве клинического материала была разработана и предложена методология отбора и ведения пациентов с использованием генно-инженерной биологической терапии, а также после ее завершения. Выявлены и оценены предикторы разных вариантов терапии у больных тяжелой бронхиальной астмой.

Автором доказана высокая информативность биологических маркеров Т2-воспаления (эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха) для выявления фенотипов и эндотипов тяжелой бронхиальной астмы, выбора метода лечения, включая различные препараты генно-инженерной биологической терапии, мониторингования в процессе лечения и после отмены данных препаратов. Впервые показано, что назначение иммунобиологических препаратов не повышает риск развития новой коронавирусной инфекции и снижает тяжесть ее течения у больных тяжелой астмой.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Разработанная Сергеевой Г.Р. методология оценки фенотипов и эндотипов и тяжелой астмы с использованием маркеров Т2-воспаления позволила практическим врачам клинического профиля своевременно выявлять и направлять в специализированные центры пациентов, которым

показано применение современной генно-инженерной биологической терапии, что, безусловно, повлияло на дальнейшую тактику ведения больных. Разработанные автором практические рекомендации помогли в изучении и освоении данной проблемы на этапе последипломного обучения врачей пульмонологов, аллергологов-иммунологов.

Полученные в диссертационной работе результаты используются в образовательном процессе на этапе дополнительного профессионального образования на кафедре пульмонологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России. Также результаты диссертационной работы используются в практической лечебно-диагностической работе в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №94», пульмонологических отделениях СПб ГБУЗ «Введенская больница».

Личный вклад автора

Личный вклад Сергеевой Галины Раисовны заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационной работы. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, формулировка цели и задач работы на основании самостоятельного анализа данных отечественной и зарубежной литературы. Автором был лично разработан дизайн научного исследования, методологический подход к выполнению диссертационного исследования, а также положения, выносимые на защиту. Автором было выполнено планирование и разработка протокола ведения больных тяжелой астмой на этапах до, во время и после завершения генно-инженерной биологической терапии. Результаты всех исследований обработаны и проанализированы лично Сергеевой Галиной Раисовной. Автором лично созданы базы данных пациентов, выполнено их клиническое обследование, исследование функции легких и уровня оксида азота выдыхаемого воздуха. Весь материал, представленный в диссертации, получен, статистически обработан и проанализирован автором. Подготовка публикаций по теме диссертации выполнялась Сергеевой Г.Р. как лично, так и в соавторстве. Представление результатов в научных публикациях и в виде докладов на научно-практических мероприятиях осуществлялось

соискателем как лично, так и в соавторстве. Автор в соавторстве участвовал в создании объектов интеллектуальной собственности. Написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Предложенная автором методология оценки эндотипов и фенотипов тяжелой бронхиальной астмы с помощью биомаркеров T2-воспаления на этапах отбора, а также инициации, проведения и в период после прекращения генно-инженерной биологической терапии может быть рекомендована для использования в практике врачей пульмонологов и аллергологов-иммунологов, которые занимаются ведением пациентов с тяжелой астмой.

Материалы диссертационной работы могут использоваться в учебном процессе кафедр высших медицинских учебных заведений по программам послевузовского и дополнительного профессионального образования при подготовке учебно-методических материалов, а также при проведении практических занятий.

Количество печатных работ

Основные материалы диссертационной работы Сергеевой Галины Раисовны отражены в 75 публикациях, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета, Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus и PubMed; 19 иных публикаций по результатам исследования, 44 публикации в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций. Все основные положения диссертации нашли отражение в опубликованных работах.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертационная работа Сергеевой Галины Раисовны построена по классическому принципу, изложена на 371 странице машинописного текста.

Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результаты исследования представлены в пяти главах; заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (384 источника, из них 47 отечественных и 337 — иностранных). Текст иллюстрирован 39 рисунками и 36 таблицами.

Во *введении* автор демонстрирует актуальность проблемы и необходимость совершенствования методов диагностики и лечения больных тяжелой бронхиальной астмой. На основании актуальности, новизны и практической значимости исследования в данном разделе четко определены цель и задачи диссертационной работы, приведены данные о внедрении результатов исследования и апробации диссертационной работы.

В *первой главе* диссертации автором проводится аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по методам диагностики и лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, который логично выстроен, с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимой диссертационной работы.

Во *второй главе* представлена общая характеристика обследованных пациентов, дизайн, основные методы исследования и принципы статистической обработки полученных данных. Используемые в работе методики современны и соответствуют поставленным целям и задачам. Глава достаточна по объему, содержательна.

Третья глава посвящена клинико-функциональной характеристике тяжелой бронхиальной астмы, подробному анализу встречаемости и стабильности различных фенотипов заболевания.

В *четвертой главе* представлены результаты изучения биомаркеров воспаления дыхательных путей, их стабильности и вариабельности, а также полученные данные об эндотипах тяжелой астмы.

Пятая глава посвящена полученным результатам лечения пациентов с тяжелой астмой с помощью стандартной терапии и с использованием препаратов генно-инженерной биологической терапии, в том числе в ходе 5-летнего проспективного наблюдения за больными. Оценена возможность

достижения клинической и полной ремиссии заболевания у больных тяжелой бронхиальной астмой. В конце главы автор представил три клинических примера наиболее сложных пациентов с тяжелой астмой, в лечении которых были использованы препараты генно-инженерной биологической терапии.

В *шестой главе* представлены результаты прогнозирования ответа на лечение у больных тяжелой бронхиальной астмой, приведены математические модели по оценке вероятности достижения благоприятного исхода по клинически значимому снижению числа тяжелых обострений астмы, с учетом исходных характеристик пациентов и полученных в ходе лечения динамичных показателей. Выявлены предикторы достижения результата при разных вариантах лечения тяжелой бронхиальной астмы.

Проведение исследования во времени совпало с пандемией COVID-19 и в *седьмой главе* приведены полученные данные о частоте возникновения COVID-19 у больных тяжелой астмой, в том числе у получавших генно-инженерную биологическую терапию и о течении и исходах новой коронавирусной инфекции у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

В **заключении** автор демонстрирует ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своей диссертационной работы. Раздел содержит сопоставление полученных данных с результатами других авторов и включает в себя элементы дискуссии. Изложенный материал убедителен, заключения обоснованы и логичны.

Выводы и практические рекомендации вытекают из собственных результатов исследований автора, а также отражают суть поставленных задач.

Результаты диссертационной работы нашли свое отражение в презентациях и докладах на конгрессах и конференциях. Основные положения и рекомендации диссертации используются в процессе обучения и подготовки врачей пульмонологов и аллергологов-иммунологов на кафедрах медицинских ВУЗов России, применяются на циклах повышения квалификации, внедрены в практику ведущих ЛПУ нашей страны.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством диссертационной работы является детальная характеристика фенотипов и эндотипов тяжелой бронхиальной астмы, полученные при долгосрочном наблюдении результаты лечения пациентов с использованием разных вариантов терапии и выявления предикторов эффективности лечения, что имеет большое научное и, что крайне важно, практическое значение. Результаты диссертационной работы должны быть использованы при обучении врачей пульмонологов, аллергологов-иммунологов, а также терапевтов и врачей общей практики, а также в их практической работе.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы Сергеевой Галины Раисовны нет, однако есть несколько вопросов, возникших в ходе ознакомления с работой:

1. Автор диссертационной работы показала, что отдельные фенотипы ТБА не являются стабильными, каков дальнейший клинический портрет пациентов с нестабильными фенотипами?
2. Автор выявила предикторы ухудшения течения ТБА после отмены препаратов генно-инженерной биологической терапии, какова, по мнению автора, должна быть дальнейшая лечебная тактика у этих пациентов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сергеевой Галины Раисовны на тему: «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение – совершенствование методов диагностики и лечения тяжелой бронхиальной астмы.

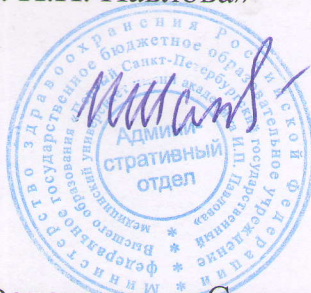
Таким образом, по своей актуальности, научной новизны, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов,

диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Сергеева Галина Раисовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.29. Пульмонология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 08 от 16 апреля 2025 года.

Заведующая кафедрой общей врачебной
практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., профессор

Наталия Леонидовна Шапорова



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>

