

## **Отзыв**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Курбачевой Оксаны Михайловны, заведующего отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения “Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства на диссертацию Сергеевой Галины Раисовны «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжёлой бронхиальной астмы», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.29. - Пульмонология

### **Актуальность темы диссертации**

Среди всех больных бронхиальной астмой (БА) около 10% составляют пациенты с тяжелым течением заболевания, которое сопровождается частым развитием обострений, в том числе угрожающих жизни, и приводит к госпитализациям в связи с развитием дыхательной недостаточности. При тяжелой БА вынужденно и не всегда успешно используются максимальные дозы стандартной терапии, также у части пациентов регулярно применяются системные глюкокортикостероиды, что влечет за собой большое количество побочных явлений.

Одним из перспективных направлений в лечении тяжелой БА является использование иммунобиологических препаратов, целью которых является точечное воздействие на ключевые точки патологического иммунного ответа. В клинической практике назначение этих препаратов основывается на точном определении эндотипа и фенотипа заболевания, при этом распределение фенотипов у пациентов с тяжелой БА, согласно литературным источникам, может отличаться от их распределения при БА легкой и средней степени тяжести. Определенный вклад в эпидемиологию фенотипов тяжелой БА могут вносить этнические и социальные факторы, в связи с чем особую значимость имеют результаты, полученные на российской популяции больных. Однако на данный момент критерии эффективности генно-инженерной биологической терапии не стандартизированы, а предсказание успеха лечения и его необходимая продолжительность остаются под вопросом. Наблюдения показывают, что фенотип заболевания не является стабильным параметром, в ряде случаев он может изменяться под действием факторов внешней среды, возраста и, возможно, на фоне проводимой терапии. Знание вариабельности фенотипов БА крайне важно, поскольку может повлиять на эффективность проводимой терапии, что было особенно актуально в период пандемии COVID-19.

Поскольку иммунобиологическая терапия у пациентов с БА применяется относительно недавно, литературные данные по поводу длительного ее использования ограничены. В большинстве современных исследований изучается действие одного из иммунобиологических препаратов (в дополнение к стандартной терапии) по сравнению с плацебо, а сравнительная эффективность иммунобиологических препаратов остается дискуссионной. Помимо этого, в крайне малом количестве исследований оценивается качество жизни пациентов и другие клинические исходы после отмены иммунобиологических препаратов по той или иной причине.

Таким образом, проведенное исследование направлено на решение актуальных клинических вопросов, что позволит персонализировать лечебную тактику у пациентов с тяжелой БА, снизить риск летального исхода и оптимизировать затраты на лечение.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленное к защите диссертационное исследование Сергеевой Г.Р. отличается высоким уровнем методологической подготовки. Размер выборки исследуемой группы является достаточным с учетом изучаемых параметров и характера работы: в исследование включены более тысячи пациентов с БА, а также с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанием этих заболеваний. Критерии включения и исключения пациентов сформулированы четко, что минимизирует влияние сопутствующих заболеваний и проводимого лечения на изучаемые показатели и эффективность иммунобиологической терапии.

Исследование состоит из нескольких этапов, каждый из которых характеризуется продуманным дизайном. Одномоментное поперечное исследование включало в себя сбор и анализ антропометрических и клинических данных, использование валидизированных вопросников, данные функциональных и лабораторных обследований, что в совокупности позволило произвести тщательное эндотипирование и фенотипирование всех включенных в исследование пациентов с БА. Пятилетнее когортное проспективное исследование позволило оценить стабильность выявленных фенотипов тяжелой БА. Ключевым компонентом проспективной части проведенного исследования является сравнение эффективности стандартной терапии с лечением, дополнительно включающим иммунобиологические препараты. Ретроспективная часть исследования была направлена на изучение стабильности маркеров Т2-воспаления и особенностей течения тяжелой БА в период пандемии COVID-19.

Статистический анализ, осуществленный с использованием методов математического моделирования, позволил сформулировать выводы, которые полностью соответствуют задачам проведенного исследования. Выводы работы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным целям и задачам, обоснованы с научных и клинических позиций современной медицины. Предложенные практические рекомендации сформулированы на основании полученных результатов и клинически целесообразны.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность проведенного исследования обусловлена достаточной выборкой обследованных пациентов, применением современных методов исследования и статистической обработки полученных данных, что соответствует поставленным целям и задачам. Исследование выполнено с соблюдением всех методологических стандартов, а полученные результаты представлены в систематизированной форме, включающей таблицы и графические иллюстрации.

Впервые на российской популяции в ходе долгосрочного наблюдения была определена частота встречаемости различных фенотипов тяжелой БА и их стабильность. Также была представлена комплексная характеристика маркеров Т2-воспаления с учетом фенотипов и тяжести БА. В рамках данного исследования впервые установлено, что у большинства пациентов с тяжелой БА наблюдается Т2-эндотип, при этом аллергический фенотип заболевания встречается реже, чем при БА легкой и средней степени тяжести. Был детально изучен и описан фенотип БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, произведено сравнение этого фенотипа с клиническим сочетанием БА и ХОБЛ, впервые выделены факторы риска развития тяжелой БА с фиксированной обструкцией.

В представленном исследовании впервые определены предикторы ответа на иммунобиологическую терапию у пациентов с тяжелой БА, сформулированы и проверены методы оценки эффективности терапии через три месяца после ее начала. Впервые в ходе пятилетнего наблюдения изучена и детально описана стабильность и вариабельность маркеров Т2-воспаления, включая описание изменений фенотипов тяжелой БА на фоне стандартной и иммунобиологической терапии. Установлено при длительном наблюдении за группами пациентов, что повышение уровня маркеров Т2-воспаления после отмены иммунобиологической терапии предшествует ухудшению течения тяжелой БА.

Впервые установлено, что назначение иммунобиологической терапии пациентам с тяжелой БА в период пандемии COVID-19 не увеличивает риск инфицирования вирусом

SARS-CoV-2, а в случае инфицирования назначение иммунобиологической терапии способствует уменьшению тяжести инфекционного процесса.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты исследования, проведенного Сергеевой Г.Р., важны как для научного знания, так и для клинической практики. Сведения, полученные в ходе тщательного анализа первичных данных и статистических закономерностей, существенно расширяют современные представления об особенностях патогенеза, механизмах развития и течения тяжелой БА. Особую ценность в контексте современного подхода к иммунобиологической терапии имеют результаты, проясняющие роль биологических маркеров Т2-воспаления в прогрессии тяжелой БА и развитии ее обострений. Данные фенотипирования и эндотипирования крупной группы пациентов с тяжелой БА позволяют обозначить потребность в иммунобиологической терапии у пациентов с тяжелой БА, в то время как результаты наблюдения за динамикой течения заболевания и сравнительная оценка ответа на стандартную терапию и терапию с применением иммунобиологических препаратов позволяют более точно персонализировать лечебную тактику для каждого конкретного пациента. Произведенный поиск предикторов успеха применения иммунобиологической терапии позволяет прогнозировать ответ на ее применение у пациентов с различными эндотипами и фенотипами тяжелой БА. Данные наблюдения в условиях реальной клинической практики позволили оценить эффективность и безопасность класса иммунобиологических препаратов, а в случае их отмены - динамику течения заболевания при возвращении к стандартной терапии.

Практические рекомендации, разработанные Сергеевой Г.Р., являются высокозначимыми и могут быть использованы врачами-специалистами (пульмонологами, аллергологами) и врачами первичного звена здравоохранения для выделения группы пациентов, которым должна быть инициирована иммунобиологическая терапия, а также для дальнейшего лечения, оценки его эффективности и предварительного прогноза течения тяжелой БА.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

По сформулированной цели, задачам и полученным результатам диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология, а именно пункту 3. Этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических,



иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований; пункту 5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии».

### **Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По теме диссертации автором опубликовано 75 научных работ, из них 8 являются научными статьями в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 4 публикации представлены научными статьями 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; 19 - иные публикаций по результатам исследования, а также 44 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация Сергеевой Г.Р. имеет традиционную структуру и состоит из 371 страницы машинописного текста. Диссертация включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных научных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список литературы. Список литературы актуален, содержит достаточное количество источников за последние 5 лет, включает в себя 384 публикации (47 — отечественные, 337 — зарубежные).

Введение обозначает основные характеристики работы: актуальность темы и степень ее изученности, цели и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представлена обзором литературных данных по изучаемой проблематике: приведены современные данные о распространенности тяжелой БА, механизмах ее развития, клинических особенностях и методах лечения пациентов, страдающих этим заболеванием. Подробно представлены имеющиеся в мировой литературе сведения о биологических маркерах Т2-воспаления и их применимости в диагностике фенотипов и эндотипов астмы. Отдельный раздел посвящен современным

подходам к оценке эффективности лечения и инструментах прогнозирования ответа на терапию. Детально представлены современные клинические исследования, посвященные применению иммунобиологической терапии у пациентов с тяжелой БА. Подробно рассмотрены имеющиеся литературные данные о влиянии инфекции SARS-CoV-2 на течение тяжелой БА в контексте терапии иммунобиологическими препаратами.

Вторая глава посвящена описанию методологии, материалов и методов; дизайн исследования иллюстрирован наглядной схемой. Указаны критерии включения и невключения пациентов в исследование. В главе подробно приведены характеристики обследуемых пациентов и их распределение по группам и подгруппам. Перечислены использованные методы статистического анализа, включая математическое моделирование.

Собственные результаты исследования представлены в главах с третьей по седьмую. В третьей главе рассматриваются клинико-функциональные характеристики пациентов с тяжелой БА, частота встречаемости и стабильность ее фенотипов и эндотипов. Четвертая глава включает детальный анализ биомаркеров воспаления дыхательных путей при разных фенотипах и вариантах лечения, а также данные относительно стабильности и вариабельности фенотипов тяжелой БА. Пятая глава посвящена результатам лечения тяжелой БА с использованием стандартной терапии и иммунобиологических препаратов, подробно представлены характеристики пациентов, их клинические исходы, функциональные и лабораторные данные, а также результаты долгосрочного наблюдения. Определена возможность достижения новой цели лечения — клинической и полной ремиссии тяжелой БА в условиях реальной клинической практики. В качестве иллюстрации приведены три клинических примера. В шестой главе представлены результаты построения математических моделей для прогнозирования ответа на лечение. На основе всех исследованных в предыдущих главах параметров выявлены предикторы успеха терапии. Построены модели, позволяющие рассчитать вероятность достижения клинически значимого снижения частоты обострений через год у пациентов, получающих различные варианты лечения, оценена их чувствительность и специфичность. В седьмой главе рассматриваются результаты применения иммунобиологической терапии у пациентов с тяжелой БА в период пандемии COVID-19.

Обсуждение содержит последовательный подробный анализ полученных результатов в контексте современного состояния медицинской науки.

Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации согласуются с выводами и отражают возможность применения полученных результатов на практике.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата соответствует основным положениям, выносимым на защиту. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Существенным достоинством диссертации Сергеевой Г.Р. является раздел «Обзор литературы», в котором тщательно рассматриваются опубликованные по теме работы исследования отечественных и зарубежных авторов.

Основными преимуществами данной работы являются крупная группа обследованных пациентов (более тысячи), проработанный дизайн, включающий проспективное наблюдение сроком пять лет, ретроспективный анализ данных пациентов с тяжелой БА в период пандемии COVID-19, а также использование современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования. Сильной стороной проведенного исследования является статистический анализ с использованием методов математического моделирования.

Особого внимания заслуживает глава «Обсуждение» с приведенным детальным анализом полученных в ходе исследования данных. Имеются незначительные замечания по оформлению работы. Принципиальных замечаний к представленным материалам исследования нет. Работа содержит незначительное количество стилистических погрешностей, не влияющих на суть исследования.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

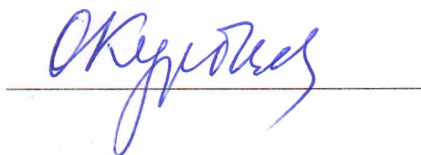
- 1. Какова продолжительность применения иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, вошедших в Ваше исследование? Были ли случаи отказа от продолжения ГИБТ и по каким причинам?*
- 2. В период пандемии COVID-19 были ли случаи коронавирусной инфекции у пациентов, вошедших в ваше исследование, и отличалось ли течение инфекции у них по сравнению с другими больными БА?*

## **Заключение**

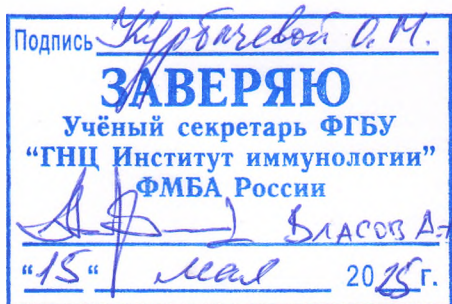
Таким образом, диссертационная работа Сергеевой Галины Раисовны на тему: «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжёлой бронхиальной астмы»

на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы по улучшению результатов лечения пациентов с тяжелой астмой, имеющей важное народнохозяйственное значение, что 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 искомой ученой степени по специальности: 3.1.29. Пульмонология.

Официальный оппонент,  
заведующая отделением бронхиальной астмы  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
"Государственный научный центр "Институт иммунологии"  
Федерального медико-биологического агентства  
Профессор, доктор медицинских наук (14.00.36. Аллергология и иммунология; по действующей номенклатуре - 3.2.7. Иммунология),



Курбачева Оксана Михайловна



Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24  
тел.: 8 (499) 617-10-27  
e-mail: info@nrcii.ru