

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.33 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/264-2025

решение диссертационного совета от 23 июня 2025 года № 8

О присуждении Сергеевой Галине Раисовне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы» в виде рукописи по специальности 3.1.29. Пульмонология принята к защите 24 марта 2025 года протокол № 4 диссертационным советом ДСУ 208.001.33 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0047/Р от 22.01.2024г.).

Сергеева Галина Раисовна, 1969 года рождения, в 1994 году окончила Санкт-Петербургский медицинский институт имени академика И.П. Павлова по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Бронхиальная астма и аллергический ринит в Санкт-Петербурге: распространенность и подходы к совершенствованию специализированной помощи взрослому населению» защитила в 2003 году в диссертационном совете, созданном на базе Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова.

С 2007 года работает доцентом кафедры пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время

В 2015 году Сергеевой Галине Раисовне решением Минобрнауки России присвоено ученое звание доцента по кафедре пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы» по специальности 3.1.29. Пульмонология выполнена на кафедре пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, Емельянов Александр Викторович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пульмонологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Ненашева Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующий кафедрой;

- Айсанов Заурбек Рамазанович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пульмонологии, профессор кафедры;

- Курбачева Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отделение бронхиальной астмы, заведующий отделением – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Наталией Леонидовной Шапоровой – заведующим кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) указала, что диссертация Сергеевой Галины Раисовны на тему: «Клинические аспекты и современные подходы к лечению тяжёлой 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. 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.

По теме диссертации опубликовано 75 работ, объемом 12,8 печатных листа, в том числе 4 научных 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, PubMed), 19 иных публикаций по результатам исследования, 44 публикации в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Сергеева, Г.Р.** Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике / **Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко** // Пульмонология. – 2020. – Том 30, №4. – С. 437-445. [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.
2. **Сергеева, Г.Р.** Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы / **Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов** // Медицинский совет. – 2024. - № 20. - С. 52–59. [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.
3. **Сергеева, Г.Р.** Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике / **Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов** // Терапевтический

архив. – 2024. - Том 96, №3. – С. 240–245. [Web of Science, Scopus, PubMed], оригинальная, авторский вклад определяющий.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, Заслуженного врача РФ, профессора кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург – Бельтюкова Евгения Крониловича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск – Демко Ирины Владимировны; доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой клинической медицины Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара – Жесткова Александра Викторовича; доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача Республики Северная Осетия-Алания, профессора кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург – Марченко Валерия Николаевича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической иммунологии с аллергологией федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань – Скороходкиной Олеси Валерьевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Санкт-Петербург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области пульмонологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно по диагностике и лечению пациентов с бронхиальной астмой.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Установлено, что при тяжелом течении бронхиальной астмы наиболее часто встречался аллергический фенотип, астма с фиксированной бронхиальной обструкцией, ожирением, гормонозависимая и аспириновая астма, а также сочетание бронхиальной астмы с ХОБЛ. Наиболее стабильными фенотипами тяжелой астмы являлись аспириновый и сочетания с ХОБЛ, менее стабильными были фенотип с фиксированной обструкцией и атопический и в значительной степени на фоне проводимого лечения подвергался обратному развитию фенотип гормонозависимой тяжелой астмы.

Доказано, что у подавляющего числа (94%) больных тяжелой бронхиальной астмой выявляется Т2-эндотип заболевания, что, при неэффективности стандартной терапии, обосновывает назначение им

иммунобиологических препаратов против IgE и основных цитокинов T2-воспаления (анти-ИЛ5/ИЛ5R, анти-ИЛ4R/13); при отборе пациентов с тяжелой астмой для лечения иммунобиологическими препаратами однократной оценки маркеров T2-воспаления недостаточно и при выявлении исходно низких уровней требуются их повторные измерения.

Установлено, что при использовании дополнительной иммунобиологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой снижение эозинофилов периферической крови, оксида азота выдыхаемого воздуха происходило быстрее и было значительно более выраженным, чем на фоне стандартной терапии. Повышение уровней маркеров T2-воспаления при отмене биологической терапии предшествует потере контроля и развитию обострений тяжелой бронхиальной астмы.

Доказано, что долгосрочное (5 лет) применение препаратов генно-инженерной биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой сопровождается их хорошим профилем эффективности и безопасности; положительное влияние иммунобиологической терапии на течение тяжелой астмы является стойким и не сопровождается развитием тяжелых нежелательных явлений, местные реакции отмечены у 14% пациентов.

Установлено, что наиболее важным предиктором эффективности биологической терапии является частота обострений тяжелой бронхиальной астмы в течение предшествующего года. Повышают точность прогнозирования успеха долгосрочной терапии положительная динамика функции легких, биомаркеров T2-воспаления и снижение суточной потребности в короткодействующих β_2 -агонистах через 3 месяца после начала лечения.

Установлено, что доля достигающих новых целей лечения бронхиальной астмы (клинической или полной ремиссии) пациентов была выше среди больных, получавших дополнительную генно-инженерную биологическую

терапию, относительно применявших только стандартное лечение. Более выраженные отличия отмечались после третьего года терапии.

Доказано, что во время эпидемии COVID-19 пациентам с тяжелой бронхиальной астмой необходимо продолжать лечение ингаляционными глюкокортикостероидами и иммунобиологическими препаратами для предупреждения потери контроля и развития обострений.

Установлена схема для длительного амбулаторного наблюдения за пациентами с тяжелой бронхиальной астмой, включающая фенотипирование и эндотипирование тяжелой астмы, определение предикторов ответа на разные варианты лечения, включая генно-инженерную биологическую терапию, своевременную оценку инициированной терапии и решение вопросов о ее продлении или прекращении.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

На основании комплексного изучения фенотипов и эндотипов тяжелой бронхиальной астмы данная работа вносит вклад в область знаний о применении препаратов генно-инженерной биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Показана важность длительного регулярного амбулаторного наблюдения за пациентами с тяжелой бронхиальной астмой, получающими как стандартную, так и генно-инженерную биологическую терапию.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих современных инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, в том числе определение биомаркеров Т2-воспаления (эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха, результаты комплексного аллергологического обследования). Применены современные методы статистической обработки полученных данных.

Раскрыты факторы и выявлены предикторы, определяющие эффективность лечения тяжелой астмы при помощи стандартной и генно-инженерной биологической терапии, которые дают возможность

лечащему врачу на амбулаторном этапе своевременно выбрать оптимальную тактику ведения пациента с учетом выявленных фенотипов и эндотипов, влияющую на прогноз у больных тяжелой бронхиальной астмой. При этом приведены доказательства того, что препараты генно-инженерной биологической терапии имеют хороший профиль эффективности и безопасности.

Показана роль ряда клинических особенностей, достоверно влияющих на исходы лечения тяжелой астмы генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с гормонозависимой астмой, а также имеющих сопутствующую хроническую обструктивную болезнь легких. Подтверждено значение данных характеристик для достижения клинических исходов терапии.

Усовершенствованы существующие подходы к амбулаторному ведению для длительного наблюдения за пациентами с учетом данных о фенотипах и эндотипах астмы, а также выявленных предикторов эффективности проводимой терапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Материалы диссертации внедрены в клиническую практику при осуществлении лечебного процесса на кафедре пульмонологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, используются в практической лечебно-диагностической работе в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №94», пульмонологических отделениях СПб ГБУЗ «Введенская больница». Результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедры пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные данные использованы для создания электронных образовательных ресурсов для программ дополнительного

повышения квалификации для врачей пульмонологов, аллергологов-иммунологов, врачей общей практики и врачей терапевтов, педиатров и врачей других специальностей, реализуемых ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России с целью повышения эффективности и безопасности лечения больных тяжелой бронхиальной астмой, в том числе при использовании генно-инженерной биологической терапии.

Показана значимость биомаркеров Т2-воспаления (эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха, результаты комплексного аллергологического обследования) при динамическом наблюдении за пациентами с тяжелой астмой, получающими генно-инженерную биологическую терапию.

Разработан алгоритм амбулаторного наблюдения за пациентами с тяжелой астмой, что имеет практическую важность в плане точного и своевременного назначения им эффективной стандартной и дополнительной биологической терапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея диссертационного исследования базируется на анализе клинической практики и обобщении передового опыта по эффективному лечению больных тяжелой бронхиальной астмой, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне. В работе, которая характеризуется большим количеством объектов исследования (1130 пациентов) и фокусным подходом к формированию подгрупп пациентов с различной тяжестью астмы и наличием коморбидной патологии, представлены детальные клинико-демографические, лабораторные и функциональные характеристики пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, раскрываются все имеющиеся статистически значимые корреляции предикторов благоприятного прогноза по снижению числа тяжелых обострений.

В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, утвержденных Минздравом Российской Федерации, а также

новейшие подходы к определению фенотипов и эндотипов бронхиальной астмы.

Теория диссертации построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистической обработки материала и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (384 источника, из них 47 отечественных и 337 зарубежных) по проблеме бронхиальной астмы.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке, их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем проведенных исследований (включая данные анамнеза, инструментально-лабораторных исследований, оценку функции легких, расчет показателей контроля и качества жизни, особенности проводимой текущей терапии бронхиальной астмы), а также статистическая обработка данных. Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Автором лично было выполнено проведено обследование 1130 пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием, а также динамическое наблюдение на протяжении более 5 лет в амбулаторных условиях на фоне применения стандартной и генно-инженерной биологической терапии. Разработка, заполнение и анализ индивидуальных регистрационных карт пациентов и результатов исследования выполнены лично автором. Введение

лабораторных показателей, данных о наличии сопутствующей патологии, результатов расчета уровней контроля ACQ-5, качества жизни SGRQ в компьютерную базу данных пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от вида терапии и клинико-демографических характеристик осуществлены лично автором. Анализ полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций также выполнены автором самостоятельно. По материалам работы имеется 75 публикаций, из них 73 выполнены в соавторстве (при совместных работах вклад автора является основным).

Диссертация охватывает основные вопросы, связанные с ведением пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в клинической практике, и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссовета был задан ряд уточняющих вопросов по результатам исследования: о критериях выбора генно-инженерного биологического препарата для лечения больных тяжелой бронхиальной астмой, о длительности применения этого вида лечения и критериях его эффективности.

Соискатель Сергеева Галина Раисовна дала развернутые и исчерпывающие ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировала свою точку зрения, в том числе, о практической значимости полученных результатов.

Оппонент Ненашева Наталья Михайловна в ходе защиты диссертационной работы отметила достоинства работы и отсутствие существенных замечаний, задала уточняющие вопросы о возможных причинах более редкой частоты аллергического фенотипа у больных тяжелой по сравнению с нетяжелой (легкой и средней степени тяжести) бронхиальной астмой, о возможности изменения предписанного режима дозирования и частоты введения препаратов генно-инженерной биологической терапии после достижения клинической ремиссии, а также о перспективах применения новых препаратов в отношении пациентов с не-T2 воспалением и при определенных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы, включая сочетание с хронической обструктивной болезнью легких и с ожирением, на которые получила развернутые ответы.

Оппонент Айсанов Заурбек Рамазанович в ходе защиты диссертационной работы отметил достоинства дизайна работы, современность и сложность примененной статистической обработки данных, отсутствие существенных замечаний, задал уточняющие вопросы о возможности различить в практической работе фенотип тяжелой бронхиальной астмы с фиксированной обструкцией дыхательных путей и сочетания с хронической обструктивной болезнью легких, о различии между разными препаратами генно-инженерной биологической терапии в плане достижения клинической ремиссии и как полученные данные соотносятся с опубликованными в литературе данными, на которые Сергеева Г.Р. дала развернутые ответы. Оппонент Курбачева Оксана Михайловна в ходе защиты диссертационной работы отметила достоинства работы и отсутствие существенных замечаний, задала уточняющие вопросы о продолжительности применения иммунобиологических препаратов у пациентов, вошедших в исследование, о

случаях и причинах отказа от продолжения лечения, о возникновении и течении новой коронавирусной инфекции у больных тяжелой бронхиальной астмой, получавших генно-инженерные биологические препараты, на которые получила развернутые ответы.

Ученым секретарем Мартиросян Нарине Степановной был зачитан положительный отзыв ведущей организации и озвучены вопросы о дальнейшем клиническом портрете пациента с нестабильными фенотипами тяжелой бронхиальной астмы и о тактике ведения больных тяжелой астмой с выявленными предикторами ухудшения состояния после отмены генно-инженерной биологической терапии, на которые Сергеева Г.Р. дала развернутые ответы.

На заседании 23 июня 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение глобальной научной проблемы по выявлению фенотипов и эндотипов тяжелой бронхиальной астмы, а также уточнению принципов динамического наблюдения за амбулаторными пациентами с тяжелой бронхиальной астмой, получающих стандартную и дополнительную генно-инженерную биологическую терапию, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальности «пульмонология», присвоить Сергеевой Галине Раисовне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 15 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали, за присуждение ученой степени - 13, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета
«25» июня 2025 года



Авдеев Сергей Николаевич

Мартиросян Нарине Степановна