

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ Педиатрии и Детской Хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Пампуры Александра Николаевича, на диссертационную работу Колосовой Натальи Георгиевны на тему «Биомаркеры воспаления и метаболомный профиль пациента в оценке эффективности терапии и алгоритмах персонализированного подхода при бронхиальной астме у детей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственной автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность диссертационной темы

Бронхиальная астма у детей является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания, характеризуется клинической и биологической гетерогенностью и оказывает существенное влияние на качество жизни ребенка, физическую активность, школьную адаптацию и показатели здоровья в последующие возрастные периоды. Несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов формирования и персистирования воспаления дыхательных путей, внедрение современных противовоспалительных и таргетных методов лечения, проблема достижения и поддержания контроля заболевания у части пациентов остается нерешенной.

Особую актуальность приобретает совершенствование подходов к индивидуальной оценке особенностей течения бронхиальной астмы у детей с

учетом клинических, фенотипических и биологических характеристик заболевания. Традиционная оценка тяжести и контроля бронхиальной астмы не всегда позволяет в полной мере отразить особенности воспалительного процесса, метаболические нарушения и индивидуальный ответ пациента на проводимую терапию. В этой связи изучение комплекса биомаркеров воспаления, метаболомного профиля, показателей функционального состояния дыхательной системы и вегетативной регуляции, а также их взаимосвязи с клиническим течением заболевания представляет значительный научный и практический интерес. Дополнительную актуальность исследованию придает необходимость объективизации выбора и оценки эффективности современной биологической терапии у детей с тяжелой бронхиальной астмой. Особое значение имеет разработка персонализированного подхода, предусматривающего комплексную интерпретацию клинических, лабораторных, инструментальных и метаболомных характеристик пациента, а также создание алгоритмов поддержки принятия клинических решений.

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

Обоснованность научных положений, достоверность и аргументированность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования базируются на большом и репрезентативном объеме клинических наблюдений (970 детей с бронхиальной астмой), продуманной структуре работы, объединяющей ретроспективный и проспективный этапы, а также на использовании широкого спектра современных высокоинформативных лабораторных технологий (метаболомный анализ, измерение FeNO, оценка уровня витамина D). Применённые методы статистического анализа адекватны характеру данных и включают коррекцию на множественные сравнения, что дополнительно укрепляет доказательную базу работы.

Ретроспективный анализ позволил охарактеризовать особенности сенсibilизации, возраст дебюта, семейный аллергологический анамнез, уровень общего IgE и другие клинические параметры. На материале 400 детей изучена динамика FeNO на фоне терапии, включая биологическую, и установлены взаимосвязи между выраженностью эозинофильного воспаления, частотой обострений и функциональными показателями лёгких. Отдельно исследованы содержание витамина D, вариабельность сердечного ритма и коморбидная патология; показана ассоциация дефицита витамина D с тяжестью заболевания, а сочетание повышенного FeNO, дефицита витамина D и мультиморбидности — с недостаточным контролем астмы. Существенная часть работы посвящена метаболомному профилю детей с бронхиальной астмой и характеристике метаболического ответа при различных вариантах течения заболевания.

Выводы и практические рекомендации диссертации логически вытекают из представленных результатов и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Использованные статистические методы соответствуют характеру анализируемых данных и позволяют считать основные научные положения и выводы обоснованными.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений и обеспечена достаточным объёмом выборок на каждом этапе работы, использованием валидированных клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методик, включая высокоточные методы метаболомного анализа, а также применением современных алгоритмов статистической обработки данных. Выводы подтверждены результатами собственных клинических наблюдений и лабораторных исследований, проверкой первичной документации.

Научная новизна работы является бесспорной. Впервые на большом клиническом материале проведено комплексное изучение взаимосвязей

клинических характеристик бронхиальной астмы у детей с биомаркерами воспаления и метаболическими изменениями. Получены новые данные об особенностях метаболомного профиля детей в зависимости от тяжести заболевания: показано, что тяжёлое течение сопровождается более выраженными метаболическими сдвигами, отражающими напряжение и декомпенсацию метаболической адаптации. Установлены различия отдельных метаболитов, в том числе 3-гидрокси-3-метилглутарата, цистина, треонина, глицериновой кислоты, цитрата и 2-оксоглутарата, при различных клинических состояниях.

Дополнены представления о диагностическом и прогностическом значении FeNO при бронхиальной астме у детей: установлена его взаимосвязь с частотой обострений и функциональными характеристиками дыхательной системы, включая отрицательную корреляцию FeNO с ОФВ1 после 6 месяцев биологической терапии. Новыми являются данные о взаимосвязи содержания витамина D с тяжестью бронхиальной астмы и мультиморбидностью. Разработан комплексный подход к оценке факторов, ассоциированных с неконтролируемым течением заболевания, включающий показатели FeNO, витамин D и наличие сопутствующей патологии. Получены новые данные об особенностях вегетативной регуляции у детей с бронхиальной астмой и её взаимосвязях с иммунологическими характеристиками заболевания.

Научную новизну представляет также комплексная оценка эффективности современной биологической терапии и разработка алгоритмов персонализированного ведения детей с бронхиальной астмой с использованием клинических и биологических характеристик. Таким образом, результаты исследования расширяют существующие представления о патогенетических механизмах бронхиальной астмы у детей и создают научную основу для дальнейшего развития персонализированного подхода к диагностике и терапии заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в расширении представлений о гетерогенности бронхиальной астмы у детей и роли метаболических нарушений в формировании различных вариантов течения заболевания. Полученные результаты дополняют современные представления о взаимосвязи воспалительных, метаболических и функциональных характеристик заболевания.

Практическая значимость исследования определяется возможностью использования полученных данных для совершенствования диагностики, оценки активности воспалительного процесса, прогнозирования недостаточного контроля заболевания и мониторинга эффективности терапии. Практический интерес представляет разработанный автором комплексный подход к стратификации пациентов с бронхиальной астмой на основании клинических, лабораторных, функциональных и метаболомных показателей. Особого внимания заслуживает разработка цифрового алгоритма поддержки принятия клинических решений «Астма под контролем», предназначенного для систематизации диагностических и лечебных мероприятий и повышения последовательности применения современных клинических рекомендаций.

Предложенные подходы могут быть использованы в работе педиатров, детских пульмонологов, аллергологов-иммунологов, а также в образовательном процессе при подготовке врачей и совершенствовании их профессиональных компетенций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, пунктам 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 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению детей-инвалидов» направлений исследований. Содержание диссертации соответствует направлению научных исследований по специальности «Педиатрия», поскольку в работе изучены клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы у детей, биологические маркеры заболевания, механизмы формирования различных вариантов его течения, эффективность современных методов терапии и возможности персонализации лечебно-диагностической тактики.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликована 41 печатная работа, в том числе 6 научных статей 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; 6 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 22 иные публикации по результатам исследования (в том числе 1 национальная программа, 2 руководства для врачей, 1 учебник и 1 учебное пособие); 4 публикации в сборниках материалов международных научных конференций (из них 3 зарубежные конференции); 1 патент; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и характер публикационной активности соответствуют требованиям, предъявляемым к публикации основных результатов докторской диссертации.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 273 страницах машинописного текста, включает 43 таблицы, 43 рисунка и список литературы, содержащий 371 источник, из которых 260 являются зарубежными публикациями.

По структуре диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Работа имеет традиционную для диссертационного исследования структуру и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложения.

В обзоре литературы последовательно представлены современные сведения об эпидемиологии, патогенезе и гетерогенности бронхиальной астмы у детей, рассматриваются фенотипические и эндотипические характеристики заболевания, современные биомаркеры воспаления, возможности метаболомного анализа, значение FeNO, витамина D и показателей вегетативной регуляции, а также современные подходы к терапии и цифровизации медицинской помощи.

В разделе, посвященном материалам и методам, подробно представлены дизайн исследования, характеристика обследованных пациентов, методы клинического, лабораторного, функционального и инструментального обследования, подходы к оценке метаболомного профиля и методы статистической обработки данных.

Результаты собственных исследований последовательно отражают решение поставленных задач. Отдельные разделы посвящены изучению фенотипических и биологических маркеров, метаболомного профиля,

эффективности биологической терапии, особенностей воспаления и вегетативной регуляции, а также разработке цифровых алгоритмов и модели персонализированной стратификации пациентов.

Содержание диссертации отличается последовательностью изложения материала, логической взаимосвязью отдельных разделов и соответствием поставленной цели и задачам.

Заключение содержит обобщение основных результатов и их сопоставление с данными литературы. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, логично вытекают из содержания работы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, его структура и оформление соответствуют установленным требованиям. Основные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в автореферате, идентичны таковым в диссертационной работе.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа производит благоприятное впечатление, отличается актуальностью, значительным объемом клинического материала и комплексностью проведенного исследования. К достоинствам работы следует отнести сочетание клинических, лабораторных, функциональных и метаболомных методов исследования, изучение эффективности современных биологических препаратов, а также стремление автора интегрировать полученные результаты в практические алгоритмы ведения детей с бронхиальной астмой. Особенно следует отметить комплексный характер исследования, позволяющий рассматривать бронхиальную астму не только с позиции клинических проявлений и воспалительного фенотипа, но и с

учёт метаболических и функциональных характеристик организма ребенка. Новизна полученных данных и их практическая значимость не вызывают сомнений.

В процессе ознакомления с диссертационной работой замечаний не возникло.

При ознакомлении с работой возникли вопросы дискуссионного характера, которые не снижают общей высокой оценки исследования:

1. Разработанная модель стратификации включает оценку метаболомного профиля. Каковы, на Ваш взгляд, экономические аспекты и организационные барьеры для внедрения такого дорогостоящего метода в широкую клиническую практику в условиях системы здравоохранения Российской Федерации?

2. При анализе метаболомного профиля выявлены разнонаправленные изменения ряда метаболитов (например, повышение триптофана как при лёгком течении вне обострения, так и при среднетяжёлом обострении). Как, по Вашему мнению, следует интерпретировать эти сдвиги — как отражение разных патогенетических механизмов или как разные стадии одного процесса?

Заключение

Таким образом, 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 на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Геппе Натальи Анатольевны, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего направления педиатрии. В диссертации решена

актуальная научно-практическая задача совершенствования диагностики, оценки контроля и эффективности терапии бронхиальной астмы у детей на основе комплексного использования клинических, воспалительных, функциональных и метаболомных характеристик, а также разработки алгоритмов персонализированного ведения пациентов.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, 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 г. (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, а ее автор Колосова Наталья Георгиевна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом аллергологии и
клинической иммунологии НИКИ Педиатрии
и Детской Хирургии им. академика Ю.Е.Вельтишева
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет),

доктор медицинских наук, профессор

14.00.09 Педиатрия

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
"Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация. 117513, г. Москва,
ул. Островитянова, дом 1, строение 6. Тел. +7 (495) 434-03-29, rsmu@rsmu.ru



Handwritten signature of A.N. Pamпура

21.09.2026

А.Н.Пампура