

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Захаровой Ирины Николаевны, 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 (БА) у детей остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем педиатрии, что обусловлено ее высокой распространенностью, тенденцией к росту, хроническим характером течения и значительным влиянием на качество жизни пациентов. Несмотря на успехи в фармакотерапии и наличие четких клинических рекомендаций, контроль над заболеванием у значительной части детей остается недостаточным. Это во многом связано с выраженной гетерогенностью БА, многообразием фенотипов и эндотипов, что диктует необходимость поиска новых подходов к персонализации диагностики и лечения.

В этой связи особую актуальность приобретает изучение метаболомного профиля, отражающего интегральные биохимические процессы в организме, а также комплексная оценка различных биомаркеров воспаления (FeNO, эозинофилы, IgE, витамин D) и показателей вегетативной регуляции. Диссертационная работа Колосовой Н.Г., посвященная разработке научно обоснованного персонализированного подхода к контролю БА у детей на основе комплексного анализа метаболомных и клинико-лабораторных данных, а также созданию практических алгоритмов и цифровых инструментов, является своевременной и актуальной. Ее результаты имеют прямое значение для улучшения диагностики, мониторинга и терапии БА у детей.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется репрезентативным объемом клинического материала (970 детей с БА), корректным дизайном исследования (включающим как ретроспективные, так и проспективные этапы), использованием современных высокоинформативных лабораторных методов (метаболомный анализ, определение FeNO, витамина D), применением адекватных методов статистической обработки данных с коррекцией на множественные сравнения. Выводы логично вытекают из представленных результатов, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, научно аргументированы и имеют выраженную практическую направленность.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений и обеспечена достаточным объемом выборок на каждом этапе, использованием валидированных диагностических методик, включая высокоточные методы

хроматографии и масс-спектрометрии, а также применением современных алгоритмов статистического анализа. Выводы подтверждены результатами собственных клинических наблюдений и лабораторных исследований, проверкой первичной документации.

Научная новизна работы является бесспорной. Впервые на большом клиническом материале проведено комплексное исследование метаболомного профиля (аминокислоты крови, органические кислоты мочи, глутатион) у детей с БА различной степени тяжести как в фазе обострения, так и в ремиссии. Выявлены специфические метаболические паттерны, ассоциированные с тяжестью и периодом заболевания, включая признаки окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и изменений микробиоты кишечника. Впервые установлены метаболические различия между компенсированными и декомпенсированными формами заболевания, что расширяет понимание патогенеза БА. Автором впервые разработана и обоснована клинико-метаболомная модель стратификации пациентов, позволяющая персонализировать терапевтическую тактику, включая обоснование для назначения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Также впервые изучены особенности вариабельности сердечного ритма у детей на фоне ГИБТ и создан цифровой алгоритм (мобильное приложение) поддержки клинических решений, адаптированный для российской педиатрической практики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Теоретическая значимость заключается в углублении представлений о метаболических механизмах патогенеза БА у детей, выявлении новых ассоциаций между метаболическими нарушениями и клинико-лабораторными характеристиками заболевания, что создает основу

для развития персонализированной медицины в педиатрической пульмонологии.

Практическая значимость работы подтверждена внедрением разработанных алгоритмов и рекомендаций в практическую деятельность в работу Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), а также в учебный процесс студентов по специальности «Лечебное дело» и в программу подготовки врачей-ординаторов по направлению «Педиатрия» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Предложенный подход к ранней диагностике и мониторингу с использованием метаболомных маркеров, уровней FeNO и витамина D, а также разработанная модель стратификации пациентов позволяют оптимизировать выбор терапии, в том числе ГИБП, и повысить ее эффективность. Созданное мобильное приложение для врачей является практическим инструментом, снижающим риск диагностических ошибок и улучшающим соответствие терапии современным рекомендациям.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

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.

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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 273 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 5 глав результатов собственных исследований и их обсуждения (представлены 4 клинических случая), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 4 приложений. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 43 рисунками, что делает ее наглядной и облегчает восприятие материала. Список литературы состоит из 371 источника, в том числе 260 на иностранных языках.

По структуре диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Во введении убедительно обоснована актуальность, четко сформулированы цель и 6 задач исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы (глава 1) написан грамотно и отражает современное состояние проблемы. Автор детально анализирует данные по эпидемиологии, патогенезу, фенотипическим и эндотипическим особенностям БА у детей, а также современные подходы к терапии, включая ГИБП. Особого внимания заслуживает подробный разбор роли биомаркеров воспаления (FeNO, витамин D) и метаболомных маркеров, что логично подводит к формулировке задач собственного исследования.

Глава «Материалы и методы» характеризуется четкой структурой и детальным описанием дизайна исследования, критериев включения и исключения, а также всех примененных клинических, лабораторных и инструментальных методик, включая высокоспецифичные методы метаболомного анализа. Статистическая обработка выполнена корректно и с использованием современных подходов.

Главы, посвященные собственным результатам (главы 3–7), содержат огромный массив фактического материала, который последовательно и логично изложен. Автор демонстрирует глубокий анализ полученных данных, проводя убедительные сопоставления между различными группами пациентов. Особый интерес представляют результаты метаболомного профилирования (глава 3), которые выявили новые патогенетические механизмы, связанные с нарушением обмена аминокислот (триптофана, треонина, пролина), окислительным стрессом и дисбиозом кишечника. Разработанная модель стратификации (глава 7) является логичным завершением исследования и имеет высокую практическую значимость.

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

К несомненным достоинствам диссертации следует отнести комплексный междисциплинарный подход, масштабность исследования, применение современных омиксных технологий (метабономика), разработку практических алгоритмов и внедрение цифрового инструмента (мобильного приложения). Работа написана хорошим научным языком, хорошо структурирована и иллюстрирована. 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. В работе представлены убедительные данные о связи метаболических нарушений с тяжестью БА. Как, по Вашему мнению, можно использовать эти данные для дифференциальной диагностики между БА и другими хроническими бронхолегочными заболеваниями, особенно у детей раннего возраста?

2. Исследование показало, что у 23,4% детей на фоне ГИБТ уровень FeNO остается повышенным. Какие дополнительные диагностические шаги Вы предлагаете для ведения этой группы пациентов?

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 завершенной научно-квалификационной работой. В ней на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение, существенно расширяющее представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей и создающее основу для внедрения новых персонализированных подходов в педиатрии.

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:

Заведующая кафедрой педиатрии
имени академика Г.Н. Сперанского
ФГАОУ ДПО "Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования



И.Н.Захарова

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
14.00.09 Педиатрия

25.09.2016 г.

Подпись	И.Н. Захарова
удостоверяю	
Учёный Секретарь ФГАОУ ДПО РМАНПО	
Минздрава России	
Подпись	
" 11 "	20 16 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 125993, г.Москва, ул.Баррикадная, дом 2/2, строение 1. Тел.+7(495)680-05-99, rmapo@rmapo.ru